

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
- MEDECINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1979 - N° 215

**LES ANOMALIES GENITALES
DANS LES TRISOMIES 13 ET 18**

(A propos de vingt observations personnelles)

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 14 Juin 1979

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Pierre, Jacques BERNARD

né le 25 Février 1946

à LYON 4° (Rhône)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554220_0033

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
- MEDECINE -
U. E. R. GRANGE-BLANCHE

Année 1979 - N° 215

**LES ANOMALIES GENITALES
DANS LES TRISOMIES 13 ET 18**

(A propos de vingt observations personnelles)

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 14 Juin 1979

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Pierre, Jacques BERNARD

né le 25 Février 1946

à LYON 4° (Rhône)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON I
- MEDICINE -
M. E. R. STRANGE-BLANCHES

Année 1972 - 1973

LES ANOMALIES GENITALES
DANS LES TRISOMIES 13 ET 18

(A propos de vingt observations personnelles)



THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 14 Juin 1973

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Pierre, Jacques BERNARD

né le 25 Février 1948

à LYON 4^e (Rhône)

— UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I —

Président de l'Université	M. le Professeur D. GERMAIN
Vice Président	M. le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice Président	M. E. OUDIN
Troisième Vice Président	Melle. A. ECHALLON
Secrétaire Général	M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE :

Médecine : GRANGE BLANCHE	M. le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS CARREL	M. le Professeur R. MORNEX
SUD-OUEST	M. le Professeur J. NORMAND
LYON NORD	Directeur : M. le Docteur J.P. NEIDHARDT
	Directeur honoraire : M. le Professeur A. BERTOYE
Biologie Humaine	M. le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)
Techniques de Réadaptation	M. le Docteur A. MORGON (MCA)
Sciences Pharmaceutiques	M. le Professeur BIZOLLON
Sciences Odontologiques	M. le Professeur R. VINCENT
Institut régional d'éducation physique et sportive ..	Président du conseil d'UER : M. le Professeur
	Directeur M. A. MILLON
Mathématiques.....	M. le Professeur P. PICARD
Physique	M. le Professeur J. DELMAU
Chimie et Biochimie	M. le Professeur J. HUET
Sciences de la Nature	M. le Professeur R. GINET
Sciences Physiologiques	Mlle le Professeur J.F. WORBE
Institut Universitaire et Technologie n°1.....	M. le Professeur A. VILLE
Institut Universitaire et Technologie n°2.....	M. J. GALLET (Directeur ENSAM)
Observatoire	M. M. MONNET (Astronome Adjoint)
Physique Nucléaire	M. le Professeur GUSAKOW
Mécanique	Mlle le Professeur G. COMPTE-BELLOT.



EXAMINATEURS DE LA THESE :

Président : Professeur J.M. ROBERT

Assesseurs : Professeur R. MORNEX
Professeur M. HERMIER
Professeur R. GILLY

à MARTINE et MARC ,

Oiseaux rares sur la terre ,
Avec tout mon amour .

à mon Père ,

Il m'a appris le soleil et le farniente ... mais, beaucoup plus important, il m'a appris l'humour, le vrai, celui qui fait que l'on rit de soi-même et que l'on considère toute critique comme constructive .

à ma Mère ,

Je lui dois probablement ma vocation médicale bien qu'elle s'en défende ! cela m'a sans doute été instillé d'inconscient à inconscient, de la façon la plus insidieuse : elle fut ainsi ma première approche de la gent féminine ! Elle sait toute la tendresse que je lui porte .

A eux deux ensemble, ils restent pour moi, l'un des meilleurs exemples de courage et de foi ...

à mes Grands-parents ,

Ils sont une bonne partie de mes souvenirs d'enfance, donc de moi-même .

à ma soeur DOMINIQUE ,

Elle aussi est mon enfance . Sa disparition m'a donné la certitude que Dieu existe et l'inexplicable besoin de l'écrire ici.

à ma soeur CATHERINE ,

Discrète et présente, tendre et complice. Elle sait comme personne supprimer tous les "problèmes" !

à Pierre et Jeanine BERNARD ,

Ma deuxième famille, avec toute mon affection .

à ma belle-famille ,

Qui a justement su ne pas être une "belle-famille" !

Avec toute ma reconnaissance et mon affection .

A TOUS MES AMIS .

à notre Président de thèse ,

Monsieur le Professeur J.M. ROBERT .

Il a bien voulu accepter la responsabilité de ce travail .

Il nous a toujours accueilli avec simplicité et a su nous conseiller en suggérant : ainsi nous pouvions croire quelques instants que nous étions intelligent ou savant !

Qu'il soit assuré de notre gratitude , et de notre respect.

à nos Juges ,

Monsieur le Professeur R. MORNEX

Monsieur le Professeur M. HERMIER.

Ils ont bien voulu accepter de nous lire et de faire partie de notre jury de thèse .

Qu'ils en soient remerciés et soient assurés de notre respect.

à notre Maître et Juge ,

Monsieur le Professeur R. GILLY .

Il nous reçoit toujours avec amitié et avec sa gentillesse légendaire . Il a bien voulu nous confier les observations dont nous avons besoin pour réaliser ce travail, nous conseiller et nous accepter dans son service comme étudiant du diplôme de pédiatrie. Nous en sommes très heureux et très honoré. Nous lui exprimons notre gratitude et notre dévouement.

à Monsieur le Professeur M. BETHENOD ,

Il a bien voulu nous confier les observations dont nous
avons besoin. Nous le remercions de la confiance qu'il
nous a fait et lui exprimons notre respect .

à Madame le Docteur J. GILLY ,
Chef de travaux d'anatomie pathologique,
Chef du service d'anatomie pathologique de l'hôpital
d'enfants DEBROUSSE ,

Elle nous a confié ce travail. Elle en est en fait l'auteur principal et l'initiatrice. Nous espérons ne pas avoir trahi sa pensée .

Elle nous a donné avec patience et gentillesse de véritables cours particuliers d'anatomie pathologique, nous faisant découvrir à travers son immense savoir qui n'a d'égal que son humilité, une science qui nous paraissait barbare lorsque nous étions à la faculté, et qui nous semble maintenant non seulement indispensable pour comprendre la plus grande partie de la pathologie et percer le secret de nombreux diagnostics, mais encore passionnante. Elle a fait de nous un véritable inconditionnel de la biopsie ! et de la biopsie bien faite ! Nous espérons pouvoir travailler encore à ses côtés .

Qu'elle trouve ici, l'expression de notre profonde gratitude et de notre respect .

à Madame le Docteur J. TROUILLAS,
Chef de travaux d'histologie .

Cette thèse est également son oeuvre, beaucoup plus que la nôtre .

Nous avons été séduit par son intelligence, son enthousiasme et son acharnement.

Qu'elle soit assurée de toute notre amitié .

à notre Maître,

Monsieur le Docteur Michel PRADON ,
Chef du service de pédiatrie de l'hôpital de
VILLEFRANCHE-sur-saône .

Nous avons effectué la plus grande partie de notre internat dans son service. Il nous a initié à la pédiatrie, guidé sans relâche, et c'est à lui que nous devons tout ce que nous savons dans cette discipline difficile. Nous avons pu apprécier au long de ces années, l'étendue de ses connaissances qu'il tient sans cesse à jour, son enthousiasme, un sens clinique tel qu'il en est souvent décourageant mais aussi très encourageant et ce, d'autant plus que notre grand plaisir est de faire un beau diagnostic avant lui !

Qu'il soit certain de notre profonde gratitude, de notre dévouement et de toute notre amitié. Nous souhaitons pouvoir travailler encore longtemps avec lui, de près ou de loin .

à Monsieur le Docteur J.P. BEUF,

Pour tout ce qu'il nous a appris, pour sa gentillesse et sa simplicité. Toute notre amitié.

à nos Maîtres de l'hôpital de VILLEFRANCHE-sur-saône ,
Monsieur le Docteur R. DARROZE,
Monsieur le Docteur L. CHAPUT ,

et Messieurs les Docteurs CHASSARD, ROBILLARD, ROSAN, JEGOU ,
DUBOST-PERRET, DABADIE, MAUGERY, MEYER .

A TOUS MES CAMARADES D'INTERNAT .

A tout le personnel du service de pédiatrie et de l'hôpital de VILLEFRANCHE .

I N T R O D U C T I O N

Au cours d'une étude sur l'ovaire néonatal et infantile, le Docteur J. GILLY a constaté des anomalies histologiques dans quelques cas. Ces observations se sont avérées correspondre à des trisomies I3 et I8, tandis qu'aucune aberration chromosomique n'était découverte parmi les cent-soixante autres observations d'ovaires normaux. Une étude systématique de l'ensemble des anomalies génitales de ces deux types de trisomie a donc été entreprise à partir de vingt observations du laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital DEBROUSSE, à LYON (Dr J. GILLY). En effet, si les anomalies des organes génitaux externes sont bien connues dans ces trisomies, celles des gonades ne sont relevées que de façon occasionnelle et, en dehors de notre étude (I8) et de celle de KENNEDY (23), nous n'avons pas trouvé, dans la littérature, de travail comparable. Il est amusant de noter enfin que ces deux publications ont été faites parallèlement et dans l'ignorance l'une de l'autre .

Les trisomies I3 et I8 sont des aberrations chromosomiques dues à la présence d'un chromosome supplémentaire dans l'une de ces paires. La trisomie est, en général, libre, beaucoup plus rarement due à une translocation, et, dans ce cas, à une translocation de novo. Ce sont les deux anomalies chromosomiques les plus fréquemment rencontrées après la trisomie 21. Cliniquement, il s'agit de syndromes polymalformatifs actuellement bien connus et souvent caractéristiques. Comme nous avons détaillé chacune de nos observations, nous n'avons pas cru bon de revenir sur la symptomatologie présentée par ces enfants. Nous ne ferons qu'un bref rappel des malformations les plus caractéristiques au début de chacun des chapitres d'observations : trisomie I8 puis trisomie I3 .

Notre étude comporte donc, après un exposé du matériel et des méthodes employés, un rappel sur la différenciation sexuelle dont les étapes et les déterminismes entrent, pour une bonne part, dans la compréhension des différents mécanismes pathogéniques possibles des anomalies génitales que nous décrivons.

La partie centrale de la thèse est représentée par l'exposé de nos vingt observations dont les résultats globaux sont ensuite réunis sous l'angle des anomalies génitales et étayés par une revue de la littérature. Nous terminons par un essai de discussion pathogénique dont la difficulté et la complexité nous apparaissent chaque jour plus grandes à mesure que nous avançons nos recherches !

M A T E R I E L E T M E T H O D E S

Notre étude porte sur vingt observations provenant des services des Professeurs M. BETHENOD et R. GILLY qui se répartissent ainsi :

- Douze trisomies I8 (deux garçons et dix filles décédés entre trente-quatre heures et quatre mois) ;
- Huit trisomies I3 (trois garçons et cinq filles décédés entre un et quatre-vingt-quatre jours).

Dans tous les cas, une vérification anatomique complète a été pratiquée; nous la détaillons pour chaque observation sans revenir ensuite sur les anomalies morphologiques et viscérales typiques habituelles, car elles sont tout-à-fait conformes à ce qui est décrit ordinairement, à l'exception, cependant, d'un des garçons trisomiques I8 (cas n° I2) dont l'aspect extérieur (en dehors des mains) n'évoquait pas du tout le syndrome d'EDWARDS.

Cette étude histologique a comporté systématiquement :

- au niveau du thorax : le myocarde et un fragment de chacun des cinq lobes pulmonaires.
- dans l'abdomen : le foie, la rate, un fragment d'intestin grêle, les deux reins et les voies excrétrices urinaires .

En ce qui concerne plus particulièrement notre sujet et afin de préciser les relations éventuelles entre les anomalies génitales et celles existant dans d'autres organes, les prélèvements des glandes endocrines et du thymus ont été réexaminés. Toutes les observations comportent des prélèvements de pancréas, des deux surrénales, du thymus. L'hypophyse a été prélevée dans deux observations (cas n° I et n° 4) et colorée au tétrachrome d'HERLANT et à la thionine - P.A.S. - Orange G. . (Elle a été observée, macroscopiquement seulement, dans le cas n° 6).

Le cerveau a été examiné, macroscopiquement et en coupe vertico-frontale, dans tous les cas (sauf dans le cas n° 3); un examen microscopique a été pratiqué dans six cas (cas n° I, 4, IO, II, I6 et I8) par le Professeur M. TOMMASI .

Pour les organes génitaux eux-mêmes, l'utérus et les trompes ont été examinés, macroscopiquement et microscopiquement, dans tous les cas de sexe féminin ; les gonades des vingt cas ont été coupées longitudinalement, cinq fois en série. Les coupes ont été colorées à l' Hémalun - Eosine - Safran . Cet examen histologique a été fait en prenant pour référence, une étude personnelle portant sur cent-soixante ovaires et cent-trente testicules normaux néo-nataux et infantiles. Chez treize filles, nous avons compté les follicules ovariens sur chaque coupe (objectif 40). Dans deux cas, la moyenne du nombre des follicules par champ a été établie d'après le comptage effectué sur dix-sept champs successifs. Dans les mêmes conditions d'examen, quatre témoins du même âge et de même aspect évolutif ont permis d'établir une moyenne de référence .

Le caryotype de tous ces enfants a été établi (Docteur C. LAURENT

RAPPELS SUR LA DIFFERENCIATION SEXUELLE
ET SUR SES DIFFERENTS DETERMINISMES

Cette crête génitale se constitue au cours de la quatrième semaine et c'est à ce niveau que vont se mettre en place les ébauches de la gonade indifférenciée.

Pendant les cinquième et sixième semaines de la vie embryonnaire, se constituent en effet, des cordons cellulaires formant le blastème somatique commun, cordons dans lesquels viennent se loger les cellules germinales primordiales. Contrairement à la conception classique, on admet, actuellement, que ce blastème a une origine surtout mésenchymateuse et que la multiplication des cellules de l'épithélium coelomique situé en regard de la crête génitale n'entre que pour une faible part dans sa constitution (ancien épithélium germinatif de WALDEYER). C'est à partir de ce blastème somatique commun que va se faire la différenciation dans le sens masculin ou féminin. Dans la profondeur, le blastème va s'anastomoser avec les tubes mésonéphrotiques par le rete dont l'origine reste imprécise .

Ainsi, à la sixième semaine, est constituée la gonade indifférenciée avec son blastème somatique commun et ses cellules germinales, fixée par un méso à la paroi postérieure (par l'intermédiaire du mésonéphros), au diaphragme en haut, et au bourrelet génital en bas (ligament inguinal). Il existe une prolifération de vaisseaux sanguins dans l'épaisseur de ce méso.

Ce blastème somatique est capital pour la différenciation des cellules germinales; sans lui, les gonocytes dégénèrent ou restent indifférenciés. Par contre, les cellules germinales paraissent n'avoir aucune influence sur le soma, qui, sans elles, se différencie normalement et il y a seulement alors, une stérilité.

Il nous semble intéressant, dès maintenant, de signaler que des facteurs génétiques, écologiques, chimiques (antimitotiques) ou physiques (rayons X) sont capables d'empêcher la migration et la multiplication des gonocytes aboutissant à une stérilité et faisant ainsi la preuve que ces cellules sont bien à l'origine des gamètes.

Nous rappellerons d'abord les étapes de la différenciation sexuelle au cours de la vie embryonnaire, puis nous envisagerons le conditionnement de cette différenciation dans chacun des deux sexes.

A - LES ETAPES DE LA DIFFERENCIATION SEXUELLE

Le développement embryologique des organes génitaux passe par deux stades se succédant dans le temps :

- Premier stade : Stade indifférencié mettant en place les ébauches des organes génitaux, identiques dans les deux sexes, entre la troisième et la septième / huitième semaine de la vie intra-utérine.
- Deuxième stade : Stade de la différenciation proprement dite, dictée par le sexe génétique et sous la dépendance de plusieurs facteurs, en particulier des facteurs hormonaux. A ce niveau, subsistent de très nombreuses inconnues : (en effet, les anomalies des organes génitaux constatées en clinique permettent de penser que la différenciation sexuelle est influencée par divers facteurs, notamment par les chromosomes non sexuels).

I - Le stade indifférencié

a) formation de la gonade indifférenciée

A la troisième semaine du développement embryonnaire, apparaissent, dans l'oeuf, les cellules germinales primordiales ou gonocytes primordiaux, bien reconnaissables par leur grande taille et leur caractère phosphatase alcaline positif.

Au cours des quatrième et cinquième semaines, ces gonocytes vont migrer à la fois passivement du fait de la croissance de l'embryon et de la formation du diverticule allantoïdien et activement, grâce à des mouvements amoéboïdes . Cette migration s'accompagne d'une multiplication très active et aboutit à la concentration de ces cellules devant l'aorte dorsale à la hauteur du mésonéphros (corps de Wolff), au niveau d'une zone appelée crête génitale qui exercerait, peut-être, une action attractive sur ces cellules.

b) formation des voies génitales indifférenciées

De la quatrième à la huitième semaine du développement embryonnaire, les canaux génitaux internes, canaux de Wolff et de Müller, s'individualisent puis vont s'aboucher dans une formation médiane commune, dérivée du cloaque, le sinus uro-génital. Ce dernier s'est lui-même individualisé du rectum par l'éperon allantoïdien.

Les canaux de Wolff entrent en contact avec la gonade primitive grâce à des connexions avec les tubes mésonéphrotiques. La formation des canaux de Müller fait suite à celle des canaux de Wolff et serait induite par ceux-ci et / ou par les tubes mésonéphrotiques. L'ostium müllerien supérieur a également été reconnu comme indispensable à la formation du canal sous-jacent puisque sa destruction entraîne une agénésie müllerienne.

Pendant cette période également, s'individualisent, à partir des canaux de Wolff, les diverticules urétéraux qui vont entrer en contact avec le métanéphros, ébauche du rein définitif. Parallèlement, l'extrémité inférieure des canaux de Wolff s'élargit et s'incorpore dans la paroi postérieure du sinus uro-génital. Ainsi, l'ébauche urétérale s'ouvre directement dans la partie supérieure du sinus uro-génital (future vessie), au-dessus de l'abouchement des canaux de Wolff dans la partie inférieure du sinus uro-génital (futur urètre).

c) formation des ébauches des organes génitaux externes

Au cours de la quatrième semaine, le mésenchyme de l'éperon caudal migre en avant autour de la membrane cloacale, individualisant ainsi, les replis cloacaux; ceux-ci fusionnent en avant formant le tubercule cloacal.

A la fin du deuxième mois, les replis cloacaux forment les replis et les bourrelets génitaux. Le tubercule cloacal se transforme en tubercule génital.

Ainsi, vers la fin du deuxième mois, est constitué l'appareil génital indifférencié.

II - La différenciation masculine

La différenciation testiculaire commence très tôt, dès le début de la septième semaine du développement embryonnaire, alors même que la formation du tractus génital indifférencié n'est pas encore terminée.

Au niveau de la gonade primitive, les cellules du blastème somatique commun se différencient et s'organisent :

- d'une part, en cordons testiculaires à l'intérieur desquels les cellules germinales primordiales vont migrer;
- d'autre part, en cellules interstitielles de Leydig.

Le support morphologique des activités exocrine et endocrine est ainsi obtenu.

En ce qui concerne l'évolution des conduits génitaux internes, elle se fait à partir :

- des connexions génito-mésonephrotiques qui individualisent le rete testis et les tubes droits réalisant l'organe de MIHALCOWICZ.
- des tubes mésonephrotiques qui donneront les cones efférents.
- du canal de Wolff enfin, qui donnera naissance au canal épидидymaire, au canal déférent, aux vésicules séminales et au canal éjaculateur.
- l'évolution du sinus uro-génital individualise la vessie, la première partie de l'urètre et la prostate.
- quant au canal de Müller, il régresse dès la huitième semaine et il n'en restera que l'hydatide sessile et l'utricule prostatique.

En ce qui concerne les organes génitaux externes, la différenciation met en place :

- d'une part, le pénis contenant l'urètre pénien par développement du tubercule génital et suture sur la ligne médiane des replis génitaux ;
- d'autre part, le scrotum par développement et suture sur la ligne médiane des bourrelets génitaux, à l'intérieur desquels viennent se loger les testicules, peu de temps avant la naissance. La migration testiculaire commence au troisième mois de la vie intra-utérine.

III - La différenciation féminine

C'est au cours de la huitième semaine du développement embryonnaire que se réalise la différenciation ovarienne. Elle commence donc un peu plus tardivement que la différenciation testiculaire.

On admet, actuellement, que les cellules du blastème commun prolifèrent en direction de la corticale sous forme de cordons cellulaires qui entourent les cellules germinales primordiales. La fragmentation de ces cordons aboutit à la formation des follicules primordiaux. Les cellules interstitielles n'apparaissent que beaucoup plus tardivement. Une fois incorporées dans les cordons cellulaires, les cellules germinales vont subir une maturation biochimique et se transformer en ovogonies; débutent ensuite les phénomènes méiotiques et les ovogonies se transforment en ovocytes.

La différenciation des voies génitales et des organes génitaux externes s'effectue au cours des troisième et quatrième mois, de la manière suivante :

- les canaux de Müller vont donner la plus grande partie des conduits génitaux internes : les trompes, l'utérus et la partie supérieure du vagin;
- les canaux de Wolff et les connexions mésonéphrotiques régressent ne laissant persister que des reliquats;
- le sinus uro-génital donne la partie inférieure du vagin, la vessie, la totalité de l'urètre et le vestibule de la vulve. (L'origine du vagin est donc complexe et encore discutée).
- en ce qui concerne les organes génitaux externes, le tubercule génital donne le clitoris; la membrane uro-génitale disparaît, ouvrant ainsi le vestibule de la vulve vers l'extérieur, d'autant plus que replis et bourrelets génitaux ne fusionnent pas : les premiers forment les petites lèvres; les seconds, les grandes lèvres qui recouvrent, en avant, le clitoris.

B - LE CONDITIONNEMENT DE LA DIFFERENCIATION SEXUELLE

Divers facteurs découlant les uns des autres vont entraîner la différenciation sexuelle dans le sens mâle ou dans le sens femelle. Le primum movens est le sexe génétique et le premier effecteur paraît être la gonade, premier dans le temps aussi bien que par son influence sur la différenciation du reste du tractus génital.

Nous parlerons d'abord du conditionnement de la différenciation gonadique avant d'envisager celui des voies génitales et des organes génitaux externes.

I - Le conditionnement de la différenciation gonadique

C'est au moment de la fécondation que s'établit le sexe génétique du futur individu : 46, XX chez la femme ; 46, XY chez l'homme, puisque, dans l'espèce humaine, l'hétérogamétie est mâle. Le sexe génétique constitue les caractères sexuels primordiaux et intervient en premier dans la différenciation sexuelle.

Les diverses constatations expérimentales et surtout cliniques des anomalies chromosomiques portant sur les gonosomes ont permis de prouver le rôle essentiel du chromosome Y dans la différenciation masculine et plus particulièrement testiculaire, et de localiser, semble-t-il, les gènes responsables de la différenciation masculine sur le bras court du chromosome Y (délétion du bras court ou du bras long de l'Y).

En ce qui concerne le chromosome X, il semble actuellement qu'un seul chromosome X soit nécessaire à la différenciation féminine, comme en témoignent les foetus XO à ovaires normaux et surtout l'inactivation d'un des chromosomes X, devenant hétérochromatique et constituant la "chromatine sexuelle". En fait, le problème est de savoir si l'inactivation de l' X se fait avant ou après la différenciation gonadique. Par ailleurs, les déterminants féminins semblent localisés dans des gènes qui s'étalent sur tout le chromosome X.

Ainsi, le sexe génétique, c'est-à-dire l'acide désoxyribo-nucléique des gonosomes, détermine la différenciation gonadique en mettant en jeu une "activité génique différentielle adaptée" (LAURENT J.L. (I2I)), à un moment précis, sur un tissu donné (le blastème somatique commun puisque, nous l'avons vu, les cellules germinales n'ont aucune action dans la différenciation), en permettant la biosynthèse des systèmes enzymatiques de l'anabolisme des stéroïdes sexuels, responsables "en second" de la différenciation. Autrement dit, il se produit au niveau des noyaux des cellules du blastème commun, une activité génique différentielle qui va transformer ces cellules indifférenciées :

- dans le sexe génétique XY, en cellules interstitielles ;
- dans le sexe génétique XX, en cellules folliculaires .

Ce que l'on sait de la biosynthèse des protéines, depuis les travaux de JACOB et MONOD, a permis à OHNO (I39) - (I40) et BOCZKOWSKI (II8) d'émettre l'hypothèse, pour la différenciation sexuelle masculine essentiellement, d'un "opéron-gonade" (I) mettant en jeu l'équilibre existant entre les gènes de structure et les gènes de régulation portés par les chromosomes sexuels. Cette théorie est très séduisante, car elle adapte à la différenciation testiculaire les mécanismes de l'expression phénotypique du génotype, différenciation qui ne serait donc qu'une manifestation particulière du code génétique. Il nous a donc paru intéressant de la détailler quelque peu :

L'hypothèse d'OHNO se fonde sur ses travaux concernant l'évolution phylogénétique des chromosomes sexuels. Selon lui, les gonosomes X et Y dans l'hétérochromosomie sexuelle mâle (Z et W dans l'hétérogamétie femelle) sont le résultat d'une évolution biologique réalisée à partir des vertébrés inférieurs. Ainsi, l'hermaphrodisme fonctionnel se rencontre encore chez certains poissons téléostéens, faisant penser qu'à l'origine, aucun chromosome n'avait accumulé assez de facteurs pour déterminer une différenciation sexuelle. Chez de nombreux poissons, amphibiens et reptiles, on trouve des individus mâles et femelles sans que puissent être mis en évidence de chromosomes sexuels morphologiquement reconnaissables, bien qu'il existe, dans leur

génomique, des séquences géniques mâles et femelles. OHNO a montré cela par ses expériences, d'ailleurs contestées, de croisements avec des animaux à sexe inversé : il s'agissait d'un poisson, le cyprinodonte japonais, dont la femelle, résultant d'un changement de sexe induit par l'oestradiol, est non seulement viable mais aussi fertile, de même que sa descendance. C'est donc un stade primitif de la différenciation sexuelle.

Chez les mammifères, cette évolution a abouti à la différenciation morphologique d'un couple de chromosomes sexuels aux dépens de l'un des éléments, en l'occurrence le chromosome Y. Pour ce faire, OHNO suppose que le chromosome Y a éliminé par détérioration progressive, tous les gènes de structure qui étaient allèles de ceux de l'X et, notamment les déterminants mâles et femelles. L'Y ayant diminué considérablement sa taille, serait devenu génétiquement vide de gènes de structure, mais aurait acquis, en même temps, d'autres séquences géniques qui seraient régulatrices. Ainsi, seul le chromosome X porterait les déterminants mâles et femelles. La réduction progressive de la taille de l'un des chromosomes sexuels est très bien montrée par la juxtaposition des caryotypes de différents serpents, depuis les plus primitifs jusqu'à ceux apparus le plus récemment.

Dans la même optique, et pour qu'il n'y ait aucun déséquilibre génique entre l'homme, porteur d'un seul chromosome X et la femme, qui en a deux, il se réaliserait, chez la femme, l'inactivation d'un des chromosomes X : c'est, comme nous l'avons dit, la chromatine sexuelle de BARR, correspondant à l' "X dormant" de M. LYON, et dont le rôle serait, lui aussi, régulateur. Cette inactivation ne concerne que les cellules somatiques, puisque les cellules germinales sont à l'état aploïde. Cette thèse est appuyée par le caractère hétérochromatique de l' Y, comparable à celui de l' X inactivé. Selon plusieurs auteurs, en particulier, HAMERTON (128) et OHNO (139), cette hétérochromatine jouerait un rôle important dans la différenciation sexuelle, et ainsi serait réalisé "l'opéron-gonade" constitué de gènes de structure du chromosome X orthochromatique, sur lesquels agiraient les gènes de régulation des chromosomes hétérochromatiniens. Ce phénomène serait surtout net dans le cas de

la différenciation testiculaire, induite par les gènes régulateurs de l' Y qui inhibent les gènes de structure féminisants et dérèpriment les gènes de structure masculinisants ; ces derniers vont induire la biosynthèse des stéroïdes sexuels, essentiellement la testostérone, seule capable, semble-t-il, d'agir sur les cellules mésenchymateuses pour les transformer en cellules de Leydig.

Plus récemment a été mis en évidence un antigène d'histo-compatibilité, antigène de surface, appelé antigène H Y par lequel le chromosome Y semble déterminer la différenciation testiculaire, mais elle seule. Donc, le récepteur correspondant serait contenu uniquement dans les cellules gonadiques. Il est intéressant de noter que les rares cas connus de phénotypes mâles à caryotype XX possèdent cet antigène (peut-être sous la dépendance d'un gène transloqué) (JOB (I29)).

Il faut remarquer enfin, qu'au moment de la mitose, un certain nombre de chromosomes, dont les gonosomes, se répliquent de façon retardée par rapport aux autres. Ces chromosomes à replication tardive comprennent les paires I3 et I8 mais aussi les 4 et c'est justement dans les anomalies de ces chromosomes que l'on trouve, semble-t-il, le plus de malformations génitales alors qu'une anomalie comme la trisomie 2I n'en comporte généralement pas. L'influence des autosomes sur la différenciation sexuelle ne paraît donc pas exclue.

Dans la différenciation ovarienne, les phénomènes paraissent moins clairs et le chromosome X hétérochromatique n'interviendrait pas dans la différenciation gonadique elle-même (en effet, les embryons de TURNER à caryotype XO et à chromatine sexuelle négative, ont une différenciation ovarienne normale). Par contre, ce chromosome agirait en permettant le maintien d'un pool oocytaire normal et en évitant leur dégénérescence, telle qu'on l'observe dans le syndrome de TURNER. Cependant, comme l'inactivation de l'X ne se produit pas dans les cellules germinales, on peut admettre également que c'est la présence des deux X actifs qui permet de prévenir cette dégénérescence. Chez l'embryon

de sexe féminin, ce seraient les oestrogènes qui seraient responsables de la différenciation des cellules mésenchymateuses.

II - Le conditionnement de la différenciation des conduits génitaux internes

Dans le sexe féminin, toutes les expériences et les constatations cliniques montrent que le développement et la différenciation des canaux de Müller sont spontanés, de même que la régression des canaux de Wolff. Ainsi, chez l'embryon castré, quel que soit son sexe génétique, la différenciation du tractus génital se fait dans le sens féminin, mais sa taille est inférieure à la normale. L'injection d'oestrogènes corrige cette anomalie et l'action de l'ovaire foetal ne serait donc là que pour parfaire cette évolution spontanée.

Pour la différenciation masculine, on sait, actuellement, que la présence du testicule foetal, localement, est indispensable et qu'il agit par l'intermédiaire de la testostérone diffusant par contiguité ; en effet, la castration unilatérale de l'embryon de sexe mâle entraîne, du côté castré, un développement de type femelle du canal de Müller et une régression du canal de Wolff. La testostérone permet la non-régression du canal de Wolff, son développement et sa différenciation.

Ici encore, en 1971, OHNO a proposé l'hypothèse d'un "opéron-canal de Wolff", où la testostérone agit comme dé-répresseur enzymatique des cellules des canaux de Wolff, permettant ainsi le développement et la multiplication de ses cellules. La testostérone a également une action inductrice sur la formation de la 5 - alpha - réductase, enzyme qui permet la transformation de la testostérone en dihydrotestostérone et qui, dans les cellules du canal de Wolff n'apparaît qu'après la différenciation masculine. Par contre, la testostérone, et les androgènes en général, n'ont aucune action sur la régression des canaux de Müller qui est due à une hormone polypeptidique de fort poids moléculaire, dite hormone anti-müllérienne et sécrétée par les cellules de SERTOLI du testicule foetal, isolée récemment par

Nathalie JOSSO (I30). Son effet, comme celui de la testostérone, est strictement unilatéral, local, à proximité du testicule qui la sécrète. Elle pourrait également jouer un rôle dans la formation de l'épididyme.

III - Le conditionnement de la différenciation des organes génitaux externes

Là encore, dans le sexe féminin, le phénomène est spontané et la structure des organes génitaux externes est la réplique de celle des organes génitaux foetaux au stade indifférencié.

La différenciation masculine nécessite la présence de dihydrotestostérone qui se forme dans les cellules-cibles du sinus uro-génital et du périnée, grâce à la 5 - alpha - réductase, à partir de la testostérone testiculaire. Cette dihydrotestostérone se fixe sur une protéine réceptrice indispensable à son action. Ce système 5 - alpha - réductase -protéine réceptrice du sinus uro-génital serait, non pas induit par la testostérone comme dans les cellules du canal de Wolff mais présent dès les premières semaines de la vie embryonnaire, et sous la dépendance d'un locus situé sur le chromosome X. Un défaut dans ce système enzyme-récepteur entraîne donc une insensibilité périphérique aux androgènes et l'on trouve dans nombre de pseudo-hermaphrodismes masculins, des taux de 5 - alpha - réductase très bas (syndrômes de testicule féminisant).

Le mécanisme de la migration testiculaire est mal connu : la testostérone mais aussi la L.H. foetale dont elle dépend, et les gonadotrophines chorioniques placentaires seraient nécessaires à sa réalisation .

Pour la rédaction de ce chapitre, nous nous sommes très largement inspirés de la thèse de J.L. LAURENT (I2I).

(I) - additif : parler d'"opéron-gonade" ou d'"opéron-canal de Wolff" paraît actuellement faux car, si l'"opéron-lactose" d'*Escherichia coli* reste tout-à-fait plausible, les phénomènes chez l'homme paraissent beaucoup plus complexes, et la multiplicité des gènes mis en jeu dépasse la notion même d'opéron.

O B S E R V A T I O N S

T R I S O M I E S I 8

RAPPEL CLINIQUE SUR LA TRISOMIE 18 (127)

GENERALITES

- Décrites par EDWARDS (14) en 1960.
- Fréquence : 1/ 8 000 naissances .
- Sex ratio : quatre filles pour un garçon .
- Postmaturité et retard de croissance intra-utérin .

PHENOTYPE

- Dysmorphies crânio-faciales : microcéphalie, occiput saillant, nez fin, petites fentes palpébrales horizontales, microrétrognathisme important, oreilles fau- nesques .
- Tronc : cou et thorax courts ; bassin étroit .
- Membres :
 - + mains très caractéristiques : poing fermé ; l'index recouvre le IIIe doigt, le Ve recouvre le IVe .
 - + pieds "en piolet" ; gros orteil "en marteau" .
- Organes génitaux :
 - + cryptorchidie
 - + hypertrophie clitoridienne avec hypoplasie des grandes lèvres .

MALFORMATIONS

- Multiples en particulier cardiaques, intestinales (diverticule de MECKEL et hétérotopie splénique et pancréatique), urinaires, cérébrales .

DERMATOGLYPHES

- Grande fréquence des arches ; absence de pli de flexion distal des doigts ; triradius axial en t' ou t" ; pli palmaire unique inconstant .

EVOLUTION

- Mort rapide .
- Encéphalopathie profonde .

ETUDE CYTOGENETIQUE

- Trisomie libre : quatre-vingt pour cent des cas.
- Mosaïque : dix pour cent des cas.
- Double aneuploïdie ou translocation : dix pour cent des cas .

cas n° I

nom : BE ... Cécile

origine : service Professeur BETHENOD

CARYOTYPE

47 XX, 18 +

ANTECEDENTS

- Père : 44 ans - bonne santé
- Mère : 46 ans - bonne santé
- Fratrie : sixième enfant de la fratrie; les cinq autres enfants sont en bonne santé.
- Consanguinité : pas de consanguinité.
- Caryotype des parents : normal.
- Autre : un oncle comitial.

GROSSESSE

- Hydramnios.

NAISSANCE

- Prématurée à trente-sept semaines.
- Retard de croissance intra-utérin : I 560 grammes.
- Premier cri retardé : après trois minutes.

ETUDE CLINIQUE

- Durée de vie : quatre jours.
- Mauvais état neurologique : hypotonie.
- Décès en détresse cardio-respiratoire : cardiopathie et atrésie oesophagienne complète (gastrostomie sans anesthésie au deuxième jour de vie).
- Malformations :

a) Extrémité céphalique

- Crâne : macrocéphalie par céphalématome pariétal bilatéral.
- Yeux : microphthalmie bilatérale.
- Oreilles : mal ourlées; implantées bas.

b) Tronc

- Bassin étroit .

c) Organes génitaux externes

- Hypertrophie des petites lèvres qui sont plus ou moins fusionnées. (Hymeneal tag trop important). Pas d'hypertrophie clitoridienne notée.

d) Membres

- Mains : caractéristiques avec clinodactylie bilatérale des IIe et Ve doigts.
- Pieds : gros orteils massifs, courts, détachés des autres orteils.

DERMATOGLYPHES (Dr A. NIVELON)

- Pli palmaire unique bilatéral.
- Absence de pli de flexion distal des IIe, IIIe et IVe doigts.
- Nombre de triradii = 0 .
- Grosses anomalies des mains avec pouce court et implanté haut; absence de plusieurs plis de flexion des doigts. Gros orteil en marteau, arches à toutes les pulpes digitales.

ETUDES ANATOMIQUE ET MICROSCOPIQUE

I - Organes génitaux internes

- Utérus : cloisonné, comportant un endomètre sécrétoire.
- Trompes : normales microscopiquement et macroscopiquement.
- Ovaires : hypoplasiques. Microscopiquement, les parenchymes ovariens comportent une nette diminution du nombre des follicules primordiaux (inférieur à 100 par coupe) et de très rares follicules primaires unistratifiés. Les cordons sexuels sont nombreux, généralement anastomosés, contenant quelques rares ovocytes. Le stroma conjonctif abondant est bien vascularisé. Dans la région médullaire, présence de reliquats mésonéphrotiques : rete ovarii.

Au total, ovaires hypoplasiques évolutifs, avec raréfaction nette des follicules primordiaux et persistance de cordons sexuels anormalement abondants.

II - Description anatomique complémentaire

a) Thorax .

- Cardiopathie congénitale avec communication interventriculaire petite et haute, canal artériel très volumineux (diamètre supérieur à celui des artères pulmonaires). Bicuspidies aortique et pulmonaire .

- Atrésie oesophagienne complète avec cul de sac du segment supérieur haut placé et abouchement à plein canal du segment inférieur dans la carena. Microscopiquement, oesophage normal.
- Thymus normal.
- Poumons macroscopiquement normaux. Microscopiquement, parenchyme bien déplié. Présence, dans un certain nombre d'alvéoles, d'éléments de type inhalation amniotique. Pas de membrane hyaline.

b) Abdomen

- Foie, rate, pancréas normaux.
- Intestin : volumineux diverticule de Meckel.

c) Appareil urinaire

- Rein en fer à cheval avec urétéro-hydronéphrose gauche et énorme dilatation des calices gauches. Urétérocèle gauche. Microscopiquement, parenchyme sensiblement normal à l'exception de quelques dilatations tubulaires peu intenses et localisées, éparses, sans aucun phénomène inflammatoire ni dysplasique. Uretere droit et vessie sont sensiblement normaux.
- Surrénales normales.

d) Système nerveux central

- Macroscopiquement normal : I et II présents et de taille normale. Corps calleux et cervelet normaux. Pas d'anomalie microscopique.
- Hypophyse en place; microscopiquement normale.

cas n° II

nom : CA ... Emmanuelle

origine : service Professeur BETHENOD

CARYOTYPE

47 XX, 18 +

ANTECEDENTS

- Père : 39 ans - bonne santé
- Mère : 39 ans - bonne santé
- Fratrie : troisième enfant de la fratrie; les deux aînés sont en bonne santé.
- Consanguinité : pas de consanguinité.
- Caryotype des parents : non fait.

GROSSESSE

- Normale.

NAISSANCE

- Postmature à quarante-six semaines.
- Poids de naissance : 2 640 grammes. Taille : 46 centimètres.
- Accouchement eutocique mais cyanose dès la naissance et persistante.

ETUDE CLINIQUE

- Durée de vie : douze jours.
- Hypotonie et mauvais réflexes archaïques.
- Cardiopathie cyanogène.
- Décès par détresse cardio-respiratoire.
- Malformations :

a) Extrémité céphalique

- Crâne : aplati transversalement avec occiput proéminent.
- Nez : petit avec base aplatie.
- Yeux : petites fentes palpébrales et obliquité antimongoloïde.
- Oreilles : implantées bas, mal ourlées, obliques et pointues.
- Microrétrognatisme.
- Palais ogival, sans bec de lièvre ni fente palatine.

b) Tronc

- Thorax court et bassin étroit.

c) Organes génitaux externes

- Hypoplasie des grandes lèvres confinant à l'atrésie à droite.
- Hypertrophie clitoridienne très modérée.

d) Membres

- Mains : fermées et anormales (voir dermatoglyphes).
- Pieds : gros orteils implantés haut, volumineux; pas de pied bot. Syndactylie partielle des IIe et des IIIe orteils droits et gauches.

DERMATOGLYPHES

- Absence de plis de flexion distaux en II et IV à droite et en III, IV et V à gauche.
- Clinodactylie bilatérale des Ve, mais elle n'existe que sur le IIe droit et reste modérée.
- Le triradius axial est en t" des deux côtés. Stries très horizontales dans les deux paumes, sans aucune figure. Manque de triradius C des deux côtés et figures digitales toutes en arche.

ETUDES ANATOMIQUE ET MICROSCOPIQUEI - Organes génitaux internes

- Utérus : macroscopiquement et microscopiquement normal.
- Trompes : macroscopiquement et microscopiquement normales.
- Ovaires : macroscopiquement normaux. Microscopiquement, ils comportent un cortex modérément aminci, avec une nette diminution des follicules primordiaux (inférieurs à 70 par coupe), quelques follicules primaires et un follicule cavitaire évolutif. L'albuginée est bien visible. Les cordons sexuels sont très abondants, irréguliers, et contiennent, par place, des ovocytes et des cellules germinales indifférenciées; les cordons sexuels revêtent, en certains points, un aspect tubulaire. Au niveau du hile, présence de reliquats wolffiens et de plusieurs amas de cellules de Leydig.

Au total, ovaires sans hypoplasie macroscopique, évolutifs, caractérisés par un amincissement cortical, une raréfaction des follicules primordiaux, la présence de cellules de Leydig et de reliquats wolffiens.

II - Description anatomique complémentaire

a) Thorax

- Coeur : hypoplasie de toute l'aorte ascendante dont l'orifice n'est pas cathétérisable et dépourvu de valvules sigmoïdes. Enorme dilatation de l'artère pulmonaire avec très gros canal artériel. Pas de communication interauriculaire mais foramen perméable. Grosse communication interventriculaire. Le ventricule gauche n'est pas hypoplasique, mais un peu plus petit que le droit. Les valvules mitrales et tricuspides sont normales.
- Thymus normal.
- Poumons congestifs ; microscopiquement sans autre anomalie.

b) Abdomen

- Foie, voies biliaires et veine porte normaux. Rate normale mais présence d'une rate accessoire. Microscopiquement normaux.
 Pancréas : nombreuses formations kystiques translucides à contenu blanchâtre, très volumineuses, localisées au niveau de la queue du pancréas et au voisinage du hile splénique. Microscopiquement, les fragments correspondant à la tête et au corps ne présentent pas d'anomalie notable. Le tissu interstitiel est très lâche, oedémateux. Par contre, le fragment correspondant à la queue est le siège de lésions kystiques massives, acineuses, canaliculaires. Les kystes sont parfois de très grande taille. Leur épithélium repose sur une mince basale conjonctive. Entre les kystes, tissu conjonctif très lâche ou tissu adipeux. Quelquefois, on note de petits groupes d'acini peu lysés, ou en voie de kystisation. Pas de boule hyaline, pas d'inflammation.
- Intestin normal, sans diverticule de Meckel noté.

c) Appareil urinaire

- Surrénales normales.
- Rein unique en fer à cheval. Uretères et vessie normaux, non dilatés. Le parenchyme rénal est microscopiquement normal.

d) Système nerveux central

- Cerveau macroscopiquement normal (I, II, corps calleux, cer-
 velet, tronc cérébral).
- Hypophyse non décrite .
- Pas d'examen microscopique.

cas n° III

nom : CH ... Mireille

origine : service Professeur BETHENOD

CARYOTYPE 47 XX, I8 +

ANTECEDENTS

- Père : 43 ans - bonne santé
- Mère : 41 ans - bonne santé
- Fratrie : première enfant après une fausse couche au deuxième mois.
- Caryotype des parents : non fait.
- Autre : pas d'antécédent familial connu.

GROSSESSE

- Normale.

NAISSANCE

- A terme, par césarienne pour souffrance foetale. Liquide amniotique teinté. Pas de réanimation néonatale.
- Retard de croissance intra-utérin : 2 400 grammes.
- Pas de coefficient d'APGAR noté.

ETUDE CLINIQUE

- Durée de vie : quarante-neuf jours.
- Hypotonie très importante; gavages nécessaires. Comitialité électrique avec regard absent et crises de plafonnement.
- Cardiopathie non cyanogène.
- Décès brutal, après un repas, attribué à une fausse route massive.
- Malformations :

a) Extrémité céphalique

- Crâne : occiput proéminent.
- Oreilles : mal ourlées, obliques en haut et en arrière.
- Palais ogival, sans fente palatine.
- Rétrognatisme modéré.
- Yeux : petites fentes palpébrales.

b) Tronc

- Bassin étroit .

c) Organes génitaux externes

- Hypertrophie clitoridienne avec hypotrophie des grandes lèvres.

d) Membres

- Mains : main gauche caractéristique avec double clinodactylie des IIe et Ve doigts, fermée. Anomalies peu évidentes à droite. Hypoplasie des ongles .
- Pieds : non décrits .

DERMATOGLYPHES

- Non faits .

ETUDES ANATOMIQUE ET MICROSCOPIQUEI - Organes génitaux internes

- Pas d'anomalie macroscopique notable.
- Ovaires : microscopiquement, l'ovaire gauche, kystique, est seul prélevé. L'ovaire est presque totalement occupé par un volumineux follicule kystique involutif, thécogène, ne laissant subsister qu'une très mince zone corticale. Dans ce cortex laminé, on ne retrouve qu'une dizaine de follicules primordiaux et quelques cordons sexuels périphériques. Pas de cellules de Leydig identifiables. Nombreux reliquats wolffiens.

Au total, ovaire involutif, avec raréfaction des follicules primordiaux.

II - Description anatomique complémentairea) Thorax

- Coeur : petit canal artériel . Bicuspidie pulmonaire. Petite communication interventriculaire sous-sigmoïdienne. Communication interauriculaire avec importante valvule de VIEUSSENS. Veine pulmonaire inférieure gauche s'abouchant dans le sinus coronaire (I4 grammes).
- Thymus (6 grammes) normal.
- Poumons normaux. Microscopiquement, quelques plages d'hémorragie intrapulmonaire.

b) Abdomen

- Foie (I45 grammes), rate (I4 grammes) et pancréas, normaux.
- Intestin : pas de diverticule de Meckel noté .

c) Appareil urinaire

- Surrénales normales .

- Rein gauche (13 grammes) normal. Rein droit : bifidité urétérale sur l'uretère inférieur ; hydronéphrose modérée par syndrome de la jonction pyélo-urétérale. Réunion des deux uretères avant la vessie. Microscopiquement, les deux reins sont normaux.

d) Système nerveux central

- Cerveau non vérifié.
- Hypophyse non décrite .
- Pas d'examen microscopique .

cas n° IV

nom : DE ... Valérie

origine : service Professeur BETHENOD

CARYOTYPE

46 XX, t 18/18

ANTECEDENTS

- Père : 41 ans - bonne santé
- Mère : 36 ans - bonne santé
- Consanguinité : pas de consanguinité
- Caryotype des parents : normal
- Autre : pas d'antécédent familial connu.

GROSSESSE

- Normale.

NAISSANCE

- Accouchement provoqué à terme après rupture prématurée des membranes datant de vingt-quatre heures.
- Pas de réanimation néo-natale.
- Retard de croissance intra-utérin : 2 450 grammes.
Périmètre crânien au vingt-quatrième jour : 33 centimètres.

ETUDE CLINIQUE

- Durée de vie : soixante-quinze jours.
- Mauvais état neurologique avec hypotonie (gavage à tous les repas).
- Cardiopathie congénitale non cyanogène avec souffle systolique, gros cœur radiologique et surcharge vasculaire pulmonaire.
- Infection urinaire avec pyurie.
- Ictère rétionnel majeur s'accompagnant d'hémorragies digestives à partir de un mois de vie avec augmentation de la bilirubine conjuguée et des transaminases de façon modérée, et augmentation très importante de la Leucine - Amino - Peptidase. L'hémoglobine foetale est trouvée élevée malgré le jeune âge : 49,4 % à un mois de vie mais 11,2 % à deux mois. Enzymes érythrocytaires normaux .
- A un mois,
 - I7 Cétostéroïdes urinaires = 0,05 mg/24 h (N = 0,4 - 6)
 - Corticostéroïdes cétogéniques en C_{I7} = 0,3 mg/24 h (N = 1 - 8)
 - I7 Hydroxy-corticostéroïdes = 0,12 mg/24 h (N = 0,25 - 2,5).

- Malformations :

a) Extrémité céphalique

- Crâne : microcéphalie ; occiput proéminent.
- Yeux : petites fentes palpébrales.
- Oreilles : implantées bas et mal ourlées .
- Rétrognatisme. Pas de palais ogival noté.

b) Tronc

- Augmentation de l'écartement des mammelons.
- Absence de douzième côte gauche.
- Bassin étroit.

c) Organes génitaux externes

- Hypertrophie clitoridienne sans autre anomalie mentionnée.

d) Membres

- Mains : fermées; caractéristiques avec clinodactylie des IIe et Ve doigts et autres doigts déjetés sur le bord cubital.
- Pieds : gros orteil implanté haut, très court. Pas de pied bot mais pied légèrement talus. Anomalies radiologiques : hypoplasie des phalanges du gros orteil , absence de phalange intermédiaire des IIe, IIIe et IVe orteils.

DERMATOGLYPHES (Dr A. NIVELON)

- A droite, les arches sont illisibles. Clinodactylie des IIe et Ve doigts. Absence de pli de flexion distal de tous les doigts. Pseudo-pli palmaire transverse.
- A gauche, clinodactylie du IIe doigt. Absence de pli de flexion distal de tous les doigts sauf le IIe. Pseudo-pli palmaire transverse.

ETUDES ANATOMIQUE ET MICROSCOPIQUE

I - Organes génitaux internes

- Utérus : normal avec endomètre non sécrétoire.
- Trompes : normales macroscopiquement et microscopiquement.
- Ovaires : macroscopiquement hypoplasiques. Microscopiquement, les parenchymes ovariens comportent une raréfaction des follicules primordiaux (inférieurs à 100 par coupe), quelques follicules primaires et cavitaires. L'albuginée est nette. Les cordons sexuels, nombreux, revêtent un aspect franchement tubulaire, arrondi ou ovalaire, limité à une paroi conjonctive. Ces formations tubulaires sont constituées de cellules bien individualisées, à noyau sombre, ovoïde, parmi lesquelles on observe des cellules germinales à noyau plus volumineux, clair : gonocytes ? spermatogonies ?

Dans le stroma, présence de nombreux éléments cellulaires dont l'aspect pourrait évoquer celui des cellules de Leydig . Les reliquats wolffiens sont fréquemment kystiques.

Au total, ovaires hypoplasiques évolutifs, avec raréfaction folliculaire et persistance anormale à cet âge, de cordons sexuels abondants à disposition tubulaire.

II - Description anatomique complémentaire

a) Thorax

- Coeur : large communication inter-ventriculaire isolée.
- Thymus normal.
- Poumons normaux.

b) Abdomen

- Intestin : selles complètement décolorées; très gros diverticule de Meckel ; ganglions mésentériques.
- Foie très dur, foncé, aspect de cirrhose biliaire. Microscopiquement, un des fragments montre une très importante fibrose des espaces-porte qui sont volumineux et qui contiennent des canaux biliaires en nombre anormalement élevé. Les canaux sont souvent déformés, étirés, à lumière étoilée et festonnés par des bourgeons conjonctifs. Cet aspect évoquerait volontiers la fibro-angiomatose biliaire. Sur les deux fragments, la fibrose des espaces-porte est aussi intense, encerclant les canaux dans des anneaux collagènes denses. Il n'existe pas, ici, d'aspect de prolifération canaliculaire décrit ci-dessus. Aucun passage de HERING n'a été vu. Les signes de rétention sont très importants. Aucune infiltration inflammatoire n'a été vue. Pancréas et rate normaux.
- Voies biliaires : vésicule biliaire, canaux cystique et cholédoque d'aspect normal, perméables. Mais les canaux hépatiques paraissent non perméables, sans certitude. Veines sus-hépatiques normales.

c) Appareil urinaire

- Surrénales normales.
- Rein "sigmoïde", le gauche étant plus gros et au-dessus du droit. Le pôle supérieur de ce dernier est accolé au pôle inférieur du premier. Voies excrétrices normales. Microscopiquement, reins d'aspect normal.

d) Système nerveux central

- I et II sont présents et normaux.
- Agénésie du tiers postérieur et du splénium du corps calleux. Amincissement des deux tiers antérieurs.

- Dilatation des cornes occipitales et du carrefour des ventricules cérébraux.
- Cervelet normal.
- Hypophyse présente et en place ; aspect histologique normal, mais considérablement autolysée.
- Microscopiquement, cerveau normal en dehors de l'agénésie partielle du corps calleux.

cas n° V

nom : GA ... Laurence

origine : service Professeur BETHENOD

CARYOTYPE

47 XX, 18 +

ANTECEDENTS

- Père : 18 ans - bonne santé
- Mère : 17 ans - bonne santé ; célibataire.
- Fratrie : première enfant.
- Consanguinité : pas de consanguinité.
- Autre : pas d'antécédent familial connu.

GROSSESSE

- Vomissements gravidiques sévères au troisième mois (hospitalisation).

NAISSANCE

- Au terme présumé, mais points épiphysaires fémoraux inférieurs absents sur la radiographie foetale à la naissance.
- Accouchement spontané, rapide, en présentation de siège décomplété.
- Détresse néo-natale avec coefficient d' APGAR à 4 à une minute, à 8 à trois minutes et à 9 à cinq minutes, nécessitant une réanimation néo-natale.
- Retard de croissance intra-utérin : I 620 grammes - Taille : 42 centimètres - Périmètre crânien : 30 centimètres - Périmètre thoracique : 26 centimètres.

ETUDE CLINIQUE

- Durée de vie : cent-cinq jours.
- Hypotonie ; aucun éveil psychomoteur ; très mauvais réflexes archaïques.
- Cardiopathie congénitale bien tolérée à décompensation progressive.
- Décès par fausse route massive .
- Malformations :

a) Extrémité céphalique

- Crâne : microcéphalie.
- Yeux : microphthalmie et hypertélorisme ; petites fentes palpébrales.
- Oreilles : implantées bas, mal ourlées, obliques en haut et en arrière.
- Léger rétrognatisme .

b) Tronc

- Thorax étroit.
- Bassin étroit.

c) Organes génitaux externes

- Normaux.

d) Membres

- Mains : fermées; clinodactylie des IIe doigts. Pouce court implanté haut.
- Pieds : gros orteil court implanté haut. Pas de pied bot.

DERMATOGLYPHES

- Non faits.
- Les plis sont seulement notés "anormaux".

ETUDES ANATOMIQUE ET MICROSCOPIQUEI - Organes génitaux internes

- Utérus : normal.
- Trompes : normales.
- Ovaires : macroscopiquement normaux. Microscopiquement, ils comportent un grand nombre de follicules primordiaux, des follicules primaires atrétiques et un follicule cavitaire. Le comptage du contingent folliculaire a fait apparaître un nombre sensiblement normal de follicules avec une moyenne, sur dix-sept champs, de $10,29 \pm 1,17$ (moyenne témoin : $15,2 \pm 2,90$). A la périphérie du cortex et entre les formations folliculaires, on retrouve des cordons sexuels peu abondants, ébauchant, par place, une disposition tubulaire contenant des ovocytes et des cellules à noyau clair, ovalaire, à type de cellules germinales indifférenciées. Présence dans le cortex de nombreuses cellules de Leydig isolées ou en amas.

Au total, ovaires non hypoplasiques, évolutifs, avec persistance, anormale à cet âge, de cordons sexuels parfois tubulaires et présence de nombreuses cellules de Leydig.

II - Description anatomique complémentairea) Thorax

- Coeur : (34 grammes). Artère pulmonaire et branches dilatées. Petit canal artériel non perméable. Bicuspidie pulmonaire et saillie de l'éperon de Wolff dans le ventricule droit. Communication interventriculaire haute avec aorte à cheval. Bicuspidie aortique. Oreillettes et coronaires normales. En somme, cardiopathie de type Fallot avec rétrécissement pulmonaire sous-valvulaire.

- Poumons (droit : 34 grammes - gauche : 31 grammes) flottants et d'aspect macroscopiquement normal. Microscopiquement, fibrose périvasculaire sans inflammation ni thrombose.
- Gros thymus (6,3 grammes).

b) Abdomen

- Foie (148 grammes) : Lobulation normale. Pas d'anomalie histologique en dehors d'un aspect oedémateux. Rate (12,3 grammes) et pancréas (5,3 grammes) normaux.
- Intestin : pas de diverticule de Meckel noté.

c) Appareil urinaire

- Reins (droit : 10,2 grammes - gauche : 9 grammes) et voies urinaires normaux.
- Surrénales (2,3 grammes) normales.

d) Système nerveux central

- Cerveau sans particularité en dehors de bulbes olfactifs paraissant rudimentaires. Chiasma, corps calleux et cervelet normaux.
- Hypophyse non notée.
- Pas d'examen microscopique .

cas n° VI

nom : LA ... Corinne

origine : service Professeur BETHENOD

CARYOTYPE

47 XX, I8 +

ANTECEDENTS

- Père : 27 ans - bonne santé
- Mère : 20 ans - bonne santé
- Fratrie : première enfant.
- Consanguinité : pas de consanguinité.
- Caryotype des parents : non fait.

GROSSESSE

- Normale.

NAISSANCE

- A terme ; accouchement normal. Coefficient d' APGAR à 7 à la naissance. Pas de réanimation néo-natale.
- Poids de naissance : 2 840 grammes - Taille : 46,5 centimètres. Périmètre crânien : 32 centimètres - Périmètre thoracique : 31,5 centimètres.

ETUDE CLINIQUE

- Durée de vie : dix jours.
- Cardiopathie congénitale cyanogène avec gros foie.
- Rétention d'urines au troisième jour avec pyurie et reprise d'une diurèse normale après sondage.
- Décès par défaillance cardio-respiratoire.
- Malformations :

a) Extrémité céphalique

- Crâne : pas d'occiput proéminent noté. Microcéphalie.
- Yeux : "petits" et rapprochés.
- Oreilles : implantées bas et mal ourlées.
- Petite bouche ; microrétrognatisme.

b) Tronc

- Bassin étroit .

c) Organes génitaux externes

- Hypertrophie clitoridienne.
- Hymen saillant et épais .

d) Membres

- Mains : botes ; toujours fermées ; attitude caractéristique, avec longueur anormale du IIe et du Ve doigts qui recouvrent les autres .
- Pieds : individualisation des gros orteils et pieds un peu en " gondole " .

DERMATOGLYPHES

- Non faits .

ETUDES ANATOMIQUE ET MICROSCOPIQUE

I - Organes génitaux internes

- Utérus : normal
- Trompes : normales macroscopiquement et microscopiquement.
- Ovaires : macroscopiquement difficiles à trouver et " mal-formés ". Microscopiquement, il existe une hypoplasie ovarienne bilatérale majeure avec raréfaction des follicules primordiaux (18 à 20 par coupe) et un seul follicule primaire sur l'un des prélèvements. La surface du cortex est très irrégulière avec de multiples encoches d'une albuginée épaisse. Les cordons sexuels sont rares, dépourvus de cellules germinales. Le stroma conjonctif lâche est bien vascularisé. Il n'a pas été vu de cellules de Leydig.

Au total, ovaires hypoplasiques non évolutifs avec raréfaction des follicules primordiaux.

II - Description anatomique complémentaire

a) Thorax

- Coeur : grosse artère pulmonaire ; petite aorte ; très large communication interauriculaire avec grosse oreillette droite ; communication interventriculaire haute de type fenêtrée.
- Poumons normaux macroscopiquement. Microscopiquement, nombreuses zones mal déplissées. Alvéolite oedémateuse avec congestion des capillaires interalvéolaires.
- Thymus (10 grammes) normal .

b) Abdomen

- Présence d'ascite .
- Colon sigmoïde dilaté .
- Intestin : diverticule de Meckel .
- Foie macroscopiquement normal . Microscopiquement, oedémateux avec espaces portes fibrosés sans autre anomalie (100 grammes). Pancréas, rate (10 grammes) normaux. Présence d'une rate accessoire .

c) Appareil urinaire

- Surrénales normales (10 grammes).
- Grosse vessie en rétention et typiquement "de lutte" avec cellules et hypertrophie pariétale.
- Rein droit (12 grammes) petit et lobulé en situation un peu basse. Uretere et bassinets dilatés. Rein gauche paraissant atrophique. Duplicité urétérale et urétérocele de l'uretere supérieur ectopique gênant le col (rétention à la naissance) et l'uretere opposé. L'uretere correspondant est extrêmement dilaté et le territoire rénal anormalement grand. Microscopiquement, parenchyme rénal hypoplasique.

d) Système nerveux central

- Agénésie du corps calleux. Le reste est normal, hypophyse comprise.
- Pas d'examen microscopique.

cas n° VII

nom : MO ... Estelle

origine : service Professeur GILLY

CARYOTYPE

47 XX, 18 +

ANTECEDENTS

- Père : 21 ans - bonne santé
- Mère : 19 ans - bonne santé
- Fratrie : première enfant
- Caryotype des parents : normal.
- Autre : dans la famille paternelle, on note un cousin germain du grand-père qui a eu un enfant encéphalopathe avec un rein en fer à cheval.
Dans la famille maternelle, on note un enfant d'un oncle paternel mort d'une cardiopathie congénitale à l'âge de deux mois et un enfant d'un oncle maternel porteur d'une cardiopathie et vivant.

GROSSESSE

- Normale.

NAISSANCE

- Accouchement à trente-huit semaines, normal.
- Pas d'autonomie respiratoire. Réanimation pendant vingt minutes.
- Retard de croissance intra-utérin : I 840 grammes - Taille : 43 centimètres - Périmètre crânien : 30 centimètres .
- Artère ombilicale unique.

ETUDE CLINIQUE

- Durée de vie : cent-seize jours .
- Cardiopathie congénitale légèrement cyanogène (surtout aux cris et à l'alimentation) avec énorme coeur radiologique, hypertrophie biventriculaire à l'électrocardiogramme, et signes d'hypertension pulmonaire .
- Episode de bronchopneumopathie aigue à deux mois et trois semaines avec guérison après une semaine d'antibiothérapie.
- Décès par défaillance cardio-respiratoire brutale .
- Malformations :

a) Extrémité céphalique

- Crâne : microcéphalie . Pas d'occiput proéminent noté .
- Yeux : normaux .
- Oreilles : implantées bas, mal ourlées, comportant un pavillon "très anormal".
- Pas de micrognathisme noté .

b) Tronc

- Pas d'anomalie notée.

c) Organes génitaux externes

- Hypertrophie clitoridienne.
- Hypertrophie des grandes lèvres .

d) Membres

- Mains : caractéristiques, fermées, avec double clinodactylie des IIe et Ve doigts. Pouce dans la paume, sous les autres doigts.
- Pieds : pieds bots bilatéraux (pas de renseignement complémentaire) .

DERMATOGLYPHES

- Non faits avec précision.
- Notés seulement " peu caractéristiques " mais tous les doigts sont pourvus d'arches .

ETUDES ANATOMIQUE ET MICROSCOPIQUEI - Organes génitaux internes

- Utérus : macroscopiquement normal. Microscopiquement, endomètre à glande en tubes contournés et ramifiés, dépourvus de vacuoles apicales.
- Trompes : normales .
- Ovaires : macroscopiquement de taille normale. Microscopiquement, les parenchymes ovariens comportent d'assez nombreux follicules primordiaux et primaires pluri-stratifiés, souvent atrétiques avec épaississement de la membrane de SLAVJANSKY. Un comptage des éléments folliculaires a fait apparaître une diminution modérée mais significative du nombre des follicules sur dix-sept champs, avec une moyenne de $n = 8,24 \pm 3,33$ (témoins : $15,2 \pm 2,90$) . L'albuginée est très nette. Dans toute la moitié superficielle du cortex, on retrouve de nombreux cordons sexuels à disposition volontiers tubulaire, contenant des cellules germinales (gonocytes et / ou ovocytes). Le stroma conjonctif renferme d'assez nombreuses cellules à limites cytoplasmiques peu nettes, à noyau plus arrondi, plus volumineux, plus clair que celui des cellules conjonctives, pouvant évoquer des cellules de Leydig.

Au total, ovaires non hypoplasiques microscopiquement, évolutifs, avec persistance anormale à cet âge, de cordons sexuels pénétrant profondément dans le cortex et à disposition tubulaire

II - Description anatomique complémentaire

a) Thorax

- Thymus normal.
- Coeur hypertrophié (pas de compte-rendu de dissection).
- Poumons : infarctus du lobe supérieur droit, le reste est normal. Microscopiquement normaux.

b) Abdomen

- Foie congestif (180 grammes); microscopiquement normal. Pancréas et rate normaux.
- Intestin normal : pas de diverticule de Meckel noté.

c) Appareil urinaire

- Surrénales normales.
- Rein droit (20 grammes) en place. Rein gauche ectopique (10 grammes) dans le petit bassin, accolé à la colonne. Aspect histologique normal. Uretères normaux.

d) Système nerveux central

- Oedémateux.
- Hémorragie méningée de toute la corticalité.
- Cerveau de petite taille, mais sans anomalie macroscopique : nerfs et bulbes olfactifs, corps calleux et cervelet normaux.
- Hypophyse non décrite.
- Pas d'examen microscopique.

cas n° VIII

nom : PE ... Béatrice

origine : service Professeur GILLY

CARYOTYPE

47 XX, 18 +

ANTECEDENTS

- Père : âge non noté - bonne santé .
- Mère : 45 ans - bonne santé .
- Fratrie : quatre autres enfants en bonne santé. Une fausse couche spontanée.
- Consanguinité : pas de consanguinité.
- Caryotype des parents : non fait .

GROSSESSE

- Hydramnios au septième mois.
- Retard de développement foetal .

NAISSANCE

- Accouchement spontané normal à trente-huit semaines.
- Etat de mort apparente (coefficient d' APGAR à 2 à une minute, 5 à cinq minutes, 6 à dix minutes). Réanimation .
- Retard de croissance intra-utérin : I 800 grammes .
- Cordon ombilical normal .

ETUDE CLINIQUE

- Durée de vie : trente-huit heures .
- Détresse neurologique majeure.
- Décès par hémorragie intra-pulmonaire avec maladie hémorragique néo-natale.
- Malformations : l'aspect de l'enfant était très peu évocateur et le diagnostic était celui d'une "foetopathie". Rien de frappant n'a été noté en dehors d'une microphthalmie possible. Pas de souffle cardiaque. Organes génitaux externes normaux .

DERMATOGLYPHES

- Non faits .

ETUDES ANATOMIQUE ET MICROSCOPIQUEI - Organes génitaux internes

- Utérus : non décrit.
- Trompes : normales macroscopiquement et microscopiquement .

- Ovaires : macroscopiquement hypoplasiques. Microscopiquement, le cortex des deux ovaires est aminci, peu vascularisé; l'albuginée, bien individualisée, pénètre en encoche dans le parenchyme, lui donnant une surface irrégulière. Les follicules primordiaux sont raréfiés (inférieurs ou égaux à 50 par coupe), de répartition inégale, certaines zones en étant totalement dépourvues. Les cordons sexuels infiltrant profondément la corticale où le stroma conjonctif les tronçonnent en îlots. La médullaire est bien vascularisée. Il n'a pas été vu de cellules de Leydig.

Au total, ovaires hypoplasiques non évolutifs, avec raréfaction des follicules primordiaux et cordons sexuels anormalement pénétrants dans le cortex .

II - Description anatomique complémentaire

a) Thorax

- Cœur non disséqué.
- Poumons hépatisés très denses. Microscopiquement, hémorragie intrapulmonaire diffuse.
- Thymus normal.

b) Abdomen

- Rate, foie, pancréas normaux.
- Intestin : pas de diverticule de Meckel noté.

c) Appareil urinaire

- Surrénales normales.
- Reins et voies urinaires normaux.

d) Système nerveux central

- Hématomes sous-duraux bilatéraux pariétaux.
- Cerveau : pas de malformation visible : nerfs olfactifs et optiques de taille normale; corps calleux, cornes d'Ammon et cervelet normaux. Volumineuse commissure interthalamique. Présence d'un peu de sang dans le système ventriculaire sur les coupes vertico-frontales.
- Hypophyse non notée .
- Pas d'examen microscopique .

cas n° IX

nom : PL ... Philippe

origine : service Professeur BETHENOD

CARYOTYPE

47 XY, 18 +

ANTECEDENTS

- Père : 60 ans - bonne santé
- Mère : 40 ans - tuberculose pulmonaire ancienne traitée.
- Fratrie : deux autres enfants en bonne santé.
- Consanguinité : pas de consanguinité.
- Caryotype des parents : non fait.
- Autre : aucun antécédent familial connu.

GROSSESSE

- Normale.

NAISSANCE

- Accouchement spontané par le siège à trente-huit semaines sans incident. Coefficient d' APGAR à IO.
- Retard de croissance intra-utérin : 2 IOO grammes - Taille : 43 centimètres - Périmètre crânien : 30 centimètres .
- Une seule artère ombilicale .

ETUDE CLINIQUE

- Durée de vie : trente-quatre heures .
- Défaillance cardiaque rapide avec cyanose généralisée, gros coeur, souffle systolique.
- Souffrance neurologique avec cri gémissant, hypotonie axiale, et des membres inférieurs, hypertonie des membres supérieurs. Pas de réflexes archaïques .
- Mort subite .
- Malformations :

a) Extrémité céphalique

- Crâne : brachycéphalie ; pas d'occiput proéminent noté.
- Yeux : hypertélorisme ; petites fentes palpébrales .
- Oreilles : implantées bas, mal ourlées .
- Fente labio-palatine droite totale .

b) Tronc

- Bassin étroit .

c) Organes génitaux externes

- Ectopie testiculaire droite sans autre anomalie notable .

d) Membres

- Mains : bottes radiales ; pouce à ressort ; pas de mention de position des doigts .
- Pieds : talus valgus et gros orteils implantés haut.

DERMATOGLYPHES (Dr A. NIVELON)

- Au niveau des paumes, pseudo-pli palmaire unique à droite et pli palmaire unique à gauche.
- Au niveau des doigts, absence de plis de flexion, à droite des IIe, IIIe et Ve doigts ; à gauche, des IIe, IIIe et IVe, Ve doigts .
- Stries mal visibles (post-mortem)

ETUDES ANATOMIQUE ET MICROSCOPIQUE

I - Organes génitaux internes

- Testicule : seul le testicule intra-abdominal a été prélevé ; il est de taille un peu inférieure à la normale ; microscopiquement, les tubes séminifères, arrondis ou ovalaires, sans lumière évidente, sont constitués de cellules indifférenciées au sein desquelles on ne repère que de très rares spermatogonies. Ces cellules interstitielles sont nombreuses dans un stroma conjonctif lâche.

Au total, testicule ectopique dont la structure n'est pas différente de celle observée habituellement dans les ectopies testiculaires non trisomiques.

II - Description anatomique complémentaire

a) Thorax

- Thymus normal.
- Thyroïde normale.
- Trachée et oesophage normaux.
- Poumons (20 et 25 grammes) normaux.
- Coeur énorme (35 grammes) avec énorme oreillette droite, hypertrophie ventriculaire droite, aorte à cheval sur une grosse communication interventriculaire, rétrécissement pulmonaire valvulaire (par soudure des commissures) et infundibulaire : donc, tétralogie de Fallot .

b) Abdomen

- Intestin normal : pas de diverticule de Meckel.
- Foie, rate , pancréas normaux .

c) Appareil urinaire

- Surrénales normales .

- Reins normaux (30 grammes chacun).
- Uretères et vessie normaux .

d) Système nerveux central

- Hypoplasie bilatérale des bulbes olfactifs. Nerfs optiques normaux. Corps calleux et cervelet normaux.
- Hypophyse non décrite .
- Pas d'examen microscopique .

cas n° X

nom : ST ... Marie Reine

origine : service Professeur BETHENOD

CARYOTYPE

47 XX, 18 +

ANTECEDENTS

- Père : 30 ans - bonne santé
- Mère : 31 ans - bonne santé
- Fratrie : deux frères en bonne santé .
- Consanguinité : pas de consanguinité .
- Caryotype des parents : non fait .

GROSSESSE

- Etat grippal au deuxième mois .
- Petit hydramnios .

NAISSANCE

- Accouchement normal à trente-huit semaines .
- Premier cri immédiat .
- Retard de croissance intra-utérin : I 980 grammes .
- Cordon ombilical normal .

ETUDE CLINIQUE

- Durée de vie : huit jours .
- Défaillance respiratoire très précoce avec cyanose généralisée cédant bien à l'oxygénation .
- Eventration diaphragmatique gauche très importante .
- Mauvais état neurologique avec réflexes archaïques mal perçus; réflexes ostéo-tendineux vifs et motricité spontanée inexistant .
- Décès au cours de l'intervention pour hernie diaphragmatique.
- Malformations :

a) Extrémité céphalique

- Crâne : occiput proéminent.
- Yeux : non notés .
- Oreilles : implantées bas, pointues, obliques en haut et en arrière, mal ourlées .
- Microrétrognatisme .

b) Tronc

- Thorax court en tonneau .
- Bassin étroit .

c) Organes génitaux externes

- Normaux .

d) Membres

- Mains : poings fermés . IIe doigt gauche recouvrant le IIIe.
- Pieds : pieds bots bilatéraux (description non précisée).

DERMATOGLYPHES (Dr A. NIVELON)

- Neuf arches digitales sur dix doigts .
- Triradius axial ascensionné.
- Pseudo-pli palmaire unique unilatéral gauche.
- Pouces hauts et courts en flexion .
- Les doigts ont :
 - + à droite, un pli distal du Ve peu marqué ;
 - + à gauche, un pli distal des IIe et Ve peu marqué et du IIIe ébauché. Flexion du Ve sans clinodactylie et flexion du IIe avec clinodactylie .
- Les dermatoglyphes des pieds sont illisibles .

ETUDES ANATOMIQUE ET MICROSCOPIQUEI - Organes génitaux internes

- Utérus et vagin normaux .
- Trompes : normales macroscopiquement et microscopiquement .
- Ovaires : de taille normale ; microscopiquement, les deux parenchymes ovariens comportent la présence de très rares follicules primordiaux (inférieurs ou égaux à 20 par coupe) entre des formations tubulaires testiculaires contenant des spermatogonies . Pas de cellule interstitielle identifiable. Quelques reliquats wolffiens dans la médullaire .

Au total, ovotestis bilatéral .

II - Description anatomique complémentairea) Thorax

- Thymus normal .
- Coeur : tétralogie de Fallot .
- Agénésie de la coupole diaphragmatique gauche avec présence, dans le thorax et la rate, du foie gauche, de l'estomac, du colon et de quelques anses grêles.
- Poumons : atélectasie du poumon gauche ; microscopiquement normaux .

b) Abdomen

- Foie, rate, pancréas, voies biliaires normaux .

- Oesophage, estomac, intestin normaux. Pas de diverticule de Meckel noté.

c) Appareil urinaire

- Rein en fet à cheval à concavité inférieure. Microscopiquement normal .
- Uretères normaux implantés normalement .
- Vessie normale .
- Surrénales normales .

d) Système nerveux central

- Nerfs et bulbes olfactifs présents.
- Chiasma et nerfs optiques un peu petits .
- Agénésie totale du corps calleux et du septum lucidum .
- Cervelet et tronc cérébral normaux .
- Importante hémorragie méningée .
- Hypophyse non décrite .
- Microscopiquement, présence, de chaque côté du corps du fornix, d'un faisceau proéminent de fibres imparfaitement myélinisées : faisceau de PROBST . Les plexus choroïdes sont hyperplasiques, de structure embryonnaire (correspondant au 3 - 4ème mois de la vie intra-utérine). Le reste de l'examen est normal .

cas n° XI

nom : VE ... Dominique

origine : service Professeur BETHENOD

CARYOTYPE

47 XX, 18 +

ANTECEDENTS

- Père : âge non noté - bonne santé
- Mère : 34 ans - bonne santé .
- Fratrie : deux soeurs en bonne santé .
- Consanguinité : pas de consanguinité .
- Caryotype des parents : non fait .

GROSSESSE

- Hydramnios .

NAISSANCE

- Un peu avant terme .
- Accouchement par le siège avec rétention de la tête dernière, mais expulsion sans forceps. Pâleur, premier cri retardé . Réanimation néo-natale brève .
- Cordon : une seule artère ombilicale .
- Retard de croissance intra-utérin : 2 100 grammes - Taille : 45 centimètres - Périmètre crânien : 33,5 centimètres .

ETUDE CLINIQUE

- Durée de vie : trois jours .
- Mauvais état neurologique avec hypotonie axiale mais tonus normal des membres .
- Souffle systolique, claquement de B₂, gros coeur radiologique. Pas de signe d'insuffisance cardiaque.
- Décès par détresse respiratoire et hémorragie méningée .
- Malformations :

a) Extrémité céphalique

- Crâne : pas d'occiput proéminent noté .
- Yeux : petits ; hypertélorisme .
- Petit nez .
- Petite bouche . Fissure palatine sans bec de lièvre .
- Microrétrognatisme .

b) Tronc

- Bassin étroit .

c) Organes génitaux externes

- Hypoplasie des grandes lèvres .

d) Membres

- Mains : fermées ; clinodactylie caractéristique des IIe et Ve doigts des deux côtés .
- Pieds : gros orteils en marteau .

DERMATOGLYPHES (Dr A. NIVELON)

- Paumes illisibles mais plis de flexion normaux et t" sous réserve à droite .
- Grosses anomalies des plis de flexion des doigts avec absence de pli de flexion distal en IIe, IVe et Ve et très peu marqués en IIIe des deux côtés. Dix arches .

ETUDES ANATOMIQUE ET MICROSCOPIQUE

I - Organes génitaux internes

- Utérus : normal ; endomètre non sécrétoire .
- Trompes : formations charnues aux extrémités (reliquats wolffiens kystiques) normales par ailleurs.
- Ovaires : de taille normale. Microscopiquement, ils comportent une raréfaction des follicules primordiaux (100 à 120 par coupe), de répartition inégale, certaines plages en étant totalement dépourvues. Les follicules primaires sont rares, unistratifiés; l'albuginée, nette, pénètre en encoche dans le cortex donnant une surface ovarienne, irrégulière. Les cordons sexuels forment des nappes cellulaires morcellées en logettes, par un stroma conjonctif abondant. Les cordons sexuels contiennent quelques ovocytes ; par place, ils revêtent un aspect tubulaire limité par une paroi conjonctive .

Au total, ovaires non évolutifs avec raréfaction des follicules primordiaux et cordons sexuels exubérants.

II - Description anatomique complémentaire

a) Thorax

- Thymus normal .
- Poumons : droit très congestif mais flottant . Gauche sub-normal. Microscopiquement, parenchyme déplissé avec alvéolite hémorragique localisée. Pas de membrane hyaline ni d'inhalation amniotique .

- Coeur : artère pulmonaire très volumineuse; gros canal artériel. Sténose de l'isthme de l'aorte située avant l'abouchement du canal artériel (pouls fémoraux perçus). Communication inter-auriculaire de type physiologique, petite communication inter-ventriculaire haute, bicuspidie aortique. Un seul orifice coronaire se dédoublant après trois millimètres .

b) Abdomen

- Tube digestif normal mais gros diverticule de Meckel .
- Foie, voies biliaires, rate et pancréas normaux .

c) Appareil urinaire

- Surrénales normales .
- Reins lobulés ; microscopiquement normaux .
- Uretère gauche dilaté, peut-être dilatation pyélocalicielle. Microscopiquement normal .

d) Système nerveux central

- Bulbes et nerfs olfactifs normaux ; corps calleux présent.
- Chiasma optique peut-être un peu petit, cervelet normal.
- Hémorragie méningée importante .
- Hypophyse non décrite .
- Microscopiquement, au niveau du cervelet, et sur la paroi latérale du IV^e ventricule, présence d'amas malformatifs de grains cérébelleux, d'aspect dysgénétique. Le reste est normal .

cas n° XII

nom : CL ... Guillaume

origine : service Professeur GILLY

CARYOTYPE 46 XY, t 18/18

ANTECEDENTS

- Père : 25 ans - bonne santé .
- Mère : 25 ans - bonne santé .
- Fratrie : une soeur normale en bonne santé .
- Consanguinité : pas de consanguinité .
- Caryotype des parents :
 - + mère : normal
 - + père : non fait

GROSSESSE

- Menace de fausse couche au premier mois.
- Varicelle maternelle au sixième mois .
- Hydramnios de 7-8 litres développé au neuvième mois .

NAISSANCE

- Accouchement spontané par le siège à trente-six semaines, après quatre jours de rupture prématurée des membranes ; coefficient d'APGAR à 10 à la naissance .
- Prématuré avec retard de croissance intra-utérin : I 700 grammes - Taille : 42 centimètres - Périmètre crânien : 33 centimètres - Périmètre thoracique : 25 centimètres .

ETUDE CLINIQUE

- Durée de vie : onze jours .
- Détresse respiratoire très précoce avec tirage, cyanose, encombrement pulmonaire nécessitant intubation et ventilation. Atrésie de l'oesophage nécessitant une gastrostomie ; fistule trachéo-oesophagienne basse .
- Souffle systolique et gros coeur radiologique .
- Mauvais état neurologique avec électro-encéphalogramme très péjoratif .
- Malformations :

a) Extrémité céphalique

- Crâne : macrocéphalie relative au poids et à la taille. Pas d'occiput proéminent. Très important chevauchement des sutures (surtout lamdatique). Grande fontanelle de taille normale (40 mm x 32 mm) en position très antérieure, frontale. Fontanelle postérieure située en avant du vertex .

- Yeux : hypertélorisme modéré (30 mm), épicanthus bilatéral, yeux globuleux.
- Oreilles : implantées bas, ourlées de façon très anormale mais orientées normalement .
- Faciès étroit .
- Nez long .
- Bouche de carpe ; pas de rétrognatisme .

b) Tronc

- Thorax paraissant long par rapport aux membres .
- Pas de bassin étroit noté .

c) Organes génitaux externes

- Pénis : petit (7 mm)
- Testicules non perçus .
- Pas d'anomalie du scrotum ni du méat urétral.

d) Membres

- Mains : les mains seules évoquent la trisomie 18 : fermées avec clinodactylie des IIe et Ve doigts et implantation basse du pouce à droite .
- Pieds : normaux mais légèrement valgus et comportant une légère saillie calcanéenne .

DERMATOGLYPHES

- Pseudo-pli palmaire unique à gauche et plis palmaires notés normaux à droite .
- Pas de mention des plis de flexion des doigts .
- Les plis plantaires n'ont pas d'anomalie .

ETUDES ANATOMIQUE ET MICROSCOPIQUE

I - Organes génitaux internes

- Testicules : deux testicules macroscopiquement normaux trouvés dans le canal inguinal. Microscopiquement, les différents prélèvements comportent un parenchyme testiculaire, constitué de tubes séminifères arrondis ou ovalaires, peu dentelés, sans lumière visible, bordés de cellules très différenciées, au sein desquelles on peut reconnaître quelques cellules plus volumineuses, correspondant probablement à des spermatogonies; l'épididyme est normale d'aspect . (état de conservation médiocre du prélèvement) .

Au total, testicules en position inguinale dont la structure est comparable à celle observée chez les garçons du même âge .

II - Description anatomique complémentaire

a) Thorax

- Thymus "un peu petit " mais normal .
- Coeur en sabot (pas de compte-rendu de dissection).
- Poumons normaux .

b) Abdomen

- Intestin : pas de diverticule de Meckel noté .
- Gros foie (80 grammes); microscopiquement, signes de souffrance hépatocytaire avec oedèmes diffus, stéatose et dégénérescence granulovacuolaire et rétention biliaire uniquement intra-cellulaire. Pas de nécrose acidophile. Pas d'inflammation. Rate (5 grammes) , pancréas normaux .

c) Appareil urinaire

- Surrénales normales (I gramme).
- Reins normaux (5 grammes). Pas d'anomalie des voies excrétrices .

d) Système nerveux central

- Agénésie du corps calleux avec aspect en "corne de taureau" des ventricules latéraux.
- Structures olfactives et optiques non notées .
- Commissure blanche normale.
- Cervelet et tronc cérébral normaux .
- Hypophyse non notée .
- Pas d'examen microscopique .

T R I S O M I E S I 3

RAPPEL CLINIQUE SUR LA TRISOMIE 13 (127)

GENERALITES

- Décrites par PATAU (85) en 1960 .
- Fréquence : 1/ 4 000 à 1/ 10 000 naissances .
- Sex ratio : faible excès de filles .
- Naissance à terme et retard de croissance intra-utérin .

PHENOTYPE

- Dysmorphies crânio-faciales : microcéphalie, front fuyant, aplasie cutanée du vertex , microphthalmie , nez large , " gueule de loup " , oreilles basses mal ourlées .
- Tronc : pelvis hypoplasique.
- Membres :
 - + hexadactylie des mains
 - + pieds " en piolet " ; parfois hexadactylie .
- Organes génitaux :
 - + cryptorchidie ; anomalies pénéo-scrotales .
 - + hypertrophie clitoridienne ; malformations utéro-vaginales .

MALFORMATIONS

- Multiples en particulier cérébrales (arhinencéphalie) , cardiaques, oculaires, urinaires, intestinales, osseuses .

DERMATOGLYPHES

- Pli palmaire unique presque constant ; triradius axial très élevé (t" ou t"') ; fréquence élevée des boucles radiales et des arches .

EVOLUTION

- Mort rapide .
- Encéphalopathie profonde .

ETUDE CYTOGENETIQUE

- Trisomie libre : quatre-vingt pour cent des cas .
- Mosaïque ou translocation : vingt pour cent des cas .

cas n° XIII

nom : BE ... Julie

origine : service Professeur GILLY

CARYOTYPE

47 XX, I3 +

ANTECEDENTS

- Père : 30 ans - bonne santé.
- Mère : 30 ans - bonne santé
- Fratrie : troisième enfant. Deux soeurs en bonne santé; une fausse couche entre ces deux grossesses.
- Consanguinité : pas de consanguinité.
- Caryotype des parents : normal.

GROSSESSE

- Petite hémorragie du premier trimestre non traitée .

NAISSANCE

- Accouchement prématuré à trente-deux semaines pour placenta praevia, en présentation du siège, sans complication. Liquide amniotique méconial.
- Coefficient d' APGAR à 6 à la naissance ayant entraîné une réanimation néonatale.
- Poids de naissance : I 780 grammes - Périmètre crânien : 32 centimètres - Taille : 42 centimètres .

ETUDE CLINIQUE

- Durée de vie : quatre jours .
- Hypotonie très importante.
- Cardiopathie congénitale avec souffle systolique frémissant sans cyanose .
- Vomissements, avec, radiologiquement, malrotation intestinale et retard de la vidange gastrique.
- Gros reins palpables faisant évoquer radiologiquement, une polykystose.
- Décès après crise de cyanose avec dyspnée et rejet de mucosités sanglantes.
- Malformations :

a) Extrémité céphalique

- Crâne : défaut de la suture saggitale, sans défaut cutané; saillie des bosses frontales .
- Yeux : microphthalmie bilatérale .
- Oreilles : mal ourlées; implantées bas .
- Gros nez .

- Rétrognatisme.
- Pas de bec de lièvre ni de fente palatine.

b) Tronc

- Ecartement mamelonnaire normal.

c) Organes génitaux externes

- Normaux.

d) Membres

- Mains : hexadactylie à gauche ; ébauche de doigt surnuméraire à droite.
- Pieds : en piolet .

DERMATOGLYPHES

Non faits .

ETUDES ANATOMIQUE ET MICROSCOPIQUE

I - Organes génitaux internes

- Utérus : normal
- Trompes : macroscopiquement et microscopiquement normales .
- Ovaires : macroscopiquement non hypoplasiques. Microscopiquement, le cortex ovarien est mince, richement vascularisé, limité par une albuginée nette. La totalité du cortex est constituée de nappes cellulaires peu différenciées, de type mésoblastique où l'on observe quelques cellules germinales, à gros noyau clair, souvent altérées, ou quelques ovocytes "nus". Les follicules primordiaux et primaires unistratifiés, raréfiés (inférieurs à 100 par coupe) sont groupés dans la région profonde, de façon irrégulière, laissant certaines zones totalement afolliculaires. La médullaire est normale.

Au total, ovaires non évolutifs, très immatures, avec raréfaction folliculaire.

II - Description anatomique complémentaire

a) Crâne

- Pas de défaut osseux.

b) Thorax

- Thymus : "pas très développé" ; microscopiquement normal.
- Coeur hypertrophié (pas de compte-rendu de dissection).
- Poumons flottants ; anomalie de segmentation à droite. Poumon gauche normal. Microscopiquement, parenchyme bien déplié. Quelques lésions d'emphysème alvéolaire. Pas d'élément inflammatoire surajouté.

c) Abdomen

- Tube digestif : légère sténose du deuxième duodénum. Malrotation intestinale, mais pas de malformation ni de diverticule de Meckel. Estomac et intestin microscopiquement normaux.
- Pancréas, foie et rate normaux.

d) Appareil urinaire

- Surrénales normales.
- Reins : macroscopiquement hypertrophiés, d'aspect bosselé, comportant des kystes à la coupe. Bassinets et uretères sont normaux mais partent des pyélons inférieurs. Microscopiquement, au niveau de la médullaire, tubes dilatés, presque kystiques, (bordés d'un épithélium cubique unistratifié), non dysplasiques; kystes plus rares au niveau de la corticale. Donc aspect "dystrophique" sans dysplasie formelle.

e) Yeux

Macroscopiquement, l'oeil droit est malformé, atrophique. Le gauche paraît normal. Microscopiquement, le gauche, le plus volumineux, paraît de structure normale. Le droit, le plus petit, présente une hémorragie du vitré et des décollements de rétine (artéfacts ?). Dans la partie profonde de la zone centrale de la rétine, existent plusieurs microcalcifications (Dr AUDIBERT).

f) Système nerveux central

- Absence de nerfs et de bulbes olfactifs.
- Nerf optique droit filiforme ; le gauche est normal. Chiasma optique grêle.
- Corps calleux, corne d'Ammon, cervelet, tronc cérébral normaux.
- Hypophyse non notée .
- Pas d'examen microscopique.

cas n° XIV

nom : CU ... Marie

origine : service Professeur GILLY

CARYOTYPE

47 XX, I3 +

ANTECEDENTS

- Père : 40 ans - bonne santé
- Mère : 32 ans - bonne santé
- Fratrie : deuxième enfant - un frère en bonne santé.
- Consanguinité : pas de consanguinité.
- Caryotype des parents : non fait .

GROSSESSE

- Normale.

NAISSANCE

- Accouchement normal à trente-neuf semaines, douze jours après rupture prématurée des membranes.
- Troubles respiratoires à la naissance avec coefficient d'APGAR à 6 à la première minute entraînant une réanimation. APGAR à 10 à dix minutes.
- Poids de naissance : 2 540 grammes - Périmètre crânien : 31,5 centimètres - Taille : 47 centimètres .

ETUDE CLINIQUE

- Durée de vie : vingt et une heures.
- Examen neurologique normal à l'entrée .
- Cardiopathie congénitale avec dextrocardie.
- Gros foie.
- Pas d'émission de méconium à la vingt et unième heure.
- Détresse respiratoire progressive conduisant à la mort.
- Malformations :

a) Extrémité céphalique

- Crâne : microcéphalie modérée. Pas de défaut cutané .
- Yeux : à droite, microphthalmie avec colobome irien et vitré plus ou moins organisé. A gauche, globe oculaire de taille pratiquement normale mais comportant un colobome irien et une organisation fibro-conjonctive vascularisée du vitré .
- Oreilles : implantées bas .
- " Gueule de loup" complète .

b) Tronc

- Augmentation de l'écartement mamelonnaire.

c) Organes génitaux externes

- Pas d'hypertrophie clitoridienne.
- Hypertrophie des petites lèvres avec vestibule de la vulve très large .

d) Membres

- Mains : pas d'hexadactylie.
- Pieds : légèrement en piolet et en "coup de vent" des IIe, IIIe et IVe orteils gauches.

DERMATOGLYPHES

- Non faits .

ETUDES ANATOMIQUE ET MICROSCOPIQUEI - Organes génitaux internes

- Utérus : bifide dans sa partie basse seulement.
- Trompes : normales macroscopiquement et microscopiquement.
- Ovaires : macroscopiquement hypoplasiques. Microscopiquement, le cortex est aminci. Ils sont constitués en majeure partie, de nappes cellulaires indifférenciées de type mésoblastique, plus ou moins organisés en cordons, contenant des cellules germinales ou des ovocytes "nus". Les follicules primordiaux sont très rares (10 à 12 par coupe) sans follicule primaire. On remarque de nombreux reliquats wolffiens dans la région hilare.

Au total, ovaires hypoplasiques non évolutifs, immatures, avec raréfaction folliculaire marquée.

II - Description anatomique complémentairea) Crâne

- Dysgénésie des os frontaux.

b) Thorax

- Thorax "en entonnoir" avec anomalie au niveau de la première articulation sternocostale.
- Thymus normal.
- Coeur hypertrophié (pas de compte-rendu de dissection).
- Poumons : absence de lobe moyen droit. Microscopiquement normal.

c) Abdomen

- Tube digestif : pas de diverticule de Meckel; colon distendu et sigmoïde peu développé dont la lumière paraît réduite , sans sténose évidente. Microscopiquement, présence de cellules ganglionnaires normales .

- Foie hypertrophié mais microscopiquement normal. Pancréas et rate normaux.

d) Appareil urinaire

- Surrénales normales .
- Reins : le droit est normal mais il existe un double uretère confluant au niveau du détroit supérieur ; le gauche a un aspect polylobé, immature ; l'uretère est unique et normal ; la vessie est normale. Microscopiquement, les deux parenchymes rénaux comportent quelques formations éparses, peu nombreuses, dilatées, parfois kystiques, de type tubulaire n'évoquant pas l'aspect habituel des tubes primitifs. Ni cartilage, ni îlot lymphoïde. En raison du contexte, ces éléments peuvent être interprétés très probablement comme d'origine dysplasique, malgré leur aspect atypique.

e) Yeux

- Non prélevés.

f) Système nerveux central

- Cerveau de microcéphale. Absence de nerf et de bulbe olfactif à gauche. Ils sont présents et normaux à droite. Les nerfs optiques sont présents mais grêles.
- Corps calleux, cervelet et tronc cérébral normaux.
- Hypophyse non notée.
- Pas d'examen microscopique .

cas n° XV

nom : GE ... Walter

origine : service Professeur GILLY

CARYOTYPE

46 XY, t 13/13

ANTECEDENTS

- Père : 26 ans - bonne santé
- Mère : 23 ans - bonne santé
- Fratrie : deuxième enfant - un frère en bonne santé.
- Consanguinité : pas de consanguinité.
- Caryotype des parents : normal.

GROSSESSE

- Accouchement normal à terme en présentation céphalique.
- Coefficient d'APGAR à 8 à la naissance.
- Retard de croissance intra-utérin : 2 080 grammes - Périmètre crânien : 26 centimètres.

ETUDE CLINIQUE

- Durée de vie : treize heures.
- Hypotonie majeure.
- Décès avec cyanose et bradycardie extrême.
- Malformations :

a) Extrémité céphalique

- Crâne : microcéphalie majeure.
- Yeux : microphthalmie bilatérale.
- Oreilles : normales.
- Gueule de loup.

b) Tronc

- Pas d'écartement mamelonnaire anormal noté.

c) Organes génitaux externes

- Petite verge et hypospadias avec aplasie de la partie inférieure du prépuce.

d) Membres

- Membres supérieurs : défaut d'extension des coudes.
- Mains : hexadactylie bilatérale ; pouce implanté bas .
- Pieds : légèrement talus ; gros orteil très long et anormalement détaché du IIe orteil.

DERMATOGLYPHES

- Non faits .
- Plis simplement notés "anormaux".

ETUDES ANATOMIQUE ET MICROSCOPIQUE

I - Organes génitaux internes

- Testicules : ectopie testiculaire bilatérale ; macroscopiquement, testicules hypoplasiques ; discrètement à droite, plus nettement à gauche. Microscopiquement, les parenchymes testiculaires sont également hypoplasiques surtout le gauche, par rapport à des testicules non ectopiques du même âge. Les tubes séminifères, arrondis ou ovalaires, sans lumière visible, sont constitués de cellules indifférenciées et de spermatogonies paraissant en nombre habituel. Il existe de nombreuses cellules interstitielles d'aspect normal.

Au total, testicules hypoplasiques mais de structure histologique normale pour l'âge de l'enfant.

II - Description anatomique complémentaire

a) Crâne

- Défect cutané au niveau du vertex avec dysplasie des os frontaux et pariétaux.

b) Thorax

- Thymus petit .
- Coeur non hypertrophié (pas de compte-rendu de dissection).
- Poumons macroscopiquement normaux. Microscopiquement, parenchyme alvéolaire bien déplié. Quelques signes localisés d'inhalation amniotique.

c) Abdomen

- Tube digestif : vascularisation intestinale longitudinale sans arcades ; pas de diverticule de Meckel . Microscopiquement normal.
- Foie un peu volumineux. Microscopiquement, parenchyme hépatique oedémateux dans son ensemble ; infiltration inflammatoire d'intensité relativement modérée sans thrombose ni autre anomalie. Rate et pancréas normaux .

d) Appareil urinaire

- Surrénales normales .
- Reins normaux, un peu allongés ; microscopiquement normaux. Uretères normaux mais le droit naît du pôle inférieur du rein.

e) Yeux

- Non prélevés.

f) Système nerveux central

- Absence de nerfs et de bulbes olfactifs.
- Fusion antérieure des deux hémisphères cérébraux ne portant que sur les lobes frontaux et les zones orbitaires ; les coupes vertico-frontales confirment la fusion antéro-inférieure du télencéphale.
- Chiasma optique normal mais nerfs optiques non décrits.
- Cornes d'Ammon présentes.
- Hypophyse non mentionnée.
- Pas d'examen microscopique .

cas n° XVI

nom : JE ... Anne

origine : service Professeur BETHENOD

CARYOTYPE

46 XX, t I3/I3

ANTECEDENTS

- Père : 26 ans - bonne santé.
- Mère : 25 ans - bonne santé.
- Fratrie : première enfant .
- Consanguinité : pas de consanguinité.
- Caryotype des parents :
 - + mère : 46 XX
 - + père : 46 XY, t I3/I3 équilibrée
- Un deuxième enfant est né, deux ans après, de sexe masculin, normal. Caryotype : 46 XY.

GROSSESSE

- Vomissements graves au quatrième mois.
- Néphropathie gravidique, quelques jours avant l'accouchement, avec hypertension artérielle et albuminurie.

NAISSANCE

- Accouchement aux environs du terme, normal, mais rupture prématurée des membranes, supérieure à douze heures .
- Coefficient d'APGAR à 4 à la naissance, nécessitant une réanimation néonatale.
- Hématome rétroplacentaire .
- Retard de croissance intra-utérin : 2 200 grammes .

ETUDE CLINIQUE

- Durée de vie : quatre-vingt-quatre jours .
- A l'entrée, cyanose péribuccale et des extrémités surtout aux cris, mais examen neurologique pratiquement normal. Gémissments. Amélioration rapide par l'oxygénothérapie.
- A l'âge de un mois, méningite et septicémie à echerchia coli. Guérison.
- A l'âge de deux mois et demi, pneumopathie par fausses routes, quelques jours après le retour de l'enfant dans sa famille. Au cours de cette pneumopathie, décompensation cardiaque modérée (digitalisation) et révélation d'une cardiopathie congénitale avec souffle systolique, signes d'hypertension pulmonaire et claquement du deuxième bruit.
- Constitution d'une hydrocéphalie .

- Dans l'ensemble, évolution d'une grande encéphalopathie ;
gavages obligatoires, hypertonie très importante, absence pratiquement totale d'éveil, de motilité spontanée et de cris.
Pas de convulsions. L'électro-encéphalogramme, fait à l'âge de deux mois, ne montre qu'un léger retard de maturation pendant le sommeil, sans autre anomalie.
- Décès après plusieurs accès de cyanose et de détresse respiratoire.
- Malformations :
 - a) Extrémité céphalique
 - Crâne : pas d'aplasie cutanée du vertex.
 - Yeux : microphthalmie bilatérale extrême.
 - Oreilles : non mentionnées .
 - Front fuyant et étroit .
 - Gros nez .
 - Pas de bec de lièvre ni de fente palatine.
 - Microrétrognatisme .
 - b) Tronc
 - Aspect allongé (sans vertèbre supplémentaire sur la radiographie).
 - Hernie ombilicale .
 - c) Organes génitaux externes
 - Normaux .
 - d) Membres
 - Mains : clinodactylie des Ve doigts. Hexadactylie bilatérale.
Main bote cubitale bilatérale .
 - Pieds : pied bot à droite (non décrit).

DERMATOGLYPHES

- Mains : . Pli palmaire unique bilatéral.
 . Position élevée du triradius axial.
 . Pauvreté des figures digitales en stries .
- Pieds : . Figure pauvre, non caractéristique de la trisomie 13
- Dermatoglyphes des parents :
 - . Père : (translocation équilibrée) t" bilatéral, figure hypothénarienne bilatérale.
 - . Mère : t' à gauche avec I.C. élevé et grande prédominance des boucles cubitales sur les doigts .

ETUDES ANATOMIQUE ET MICROSCOPIQUE

I - Organes génitaux internes

- Utérus : normal
- Trompes : normales macroscopiquement et microscopiquement.
- Ovaires : macroscopiquement normaux. Microscopiquement, ils comportent des cordons sexuels pénétrants jusqu'à la médullaire, bien individualisés surtout dans la région profonde, contenant de rares cellules germinales. L'albuginée est nette. Les follicules primordiaux sont rarissimes (5 par coupe). On retrouve trois follicules primaires dont un est pluristratifié. Les reliquats wolffiens sont nombreux dans la zone juxta-médullaire.

Au total, ovaires avec hypoplasie folliculaire et persistance anormale de cordons sexuels dans toute l'épaisseur du cortex.

II - Description anatomique complémentaire

a) Crâne

- Pas de défaut osseux .

b) Thorax

- Coeur : large communication interventriculaire isolée. Aspect un peu "fibroélastique" de l'oreillette gauche. Microscopiquement normal.
- Thymus normal.
- Poumons normaux mais congestifs par zone .

c) Abdomen

- Tube digestif : volumineux diverticule de Meckel .
- Foie (120 grammes), voies biliaires, rate normaux . Pancréas, (12 grammes), volumineux ; tissu splénique ectopique au niveau de la queue. Microscopiquement normal.

d) Appareil urinaire

- Surrénales normales .
- Reins macroscopiquement normaux (droit : 25 grammes - gauche: 20 grammes). Microscopiquement, présence d'un certain nombre de formations kystiques de petite taille, glomérulaires ou tubulaires, éparses dans le parenchyme rénal, sensiblement normal par ailleurs. Ni cartilage, ni tube primitif.
- Voies excrétrices urinaires normales .

e) Yeux

- Non prélevés .

f) Système nerveux central

- Cerveau de taille normale mais les circonvolutions sont peu marquées et les lobes frontaux sont peu développés. Important feutrage de la base, séquelle probable de la méningite .

- Absence de nerfs et de bulbes olfactifs avec, apparemment, absence de lame criblée, mais l'apophyse Crista Galli est en place .
- Nerfs optiques, chiasma et bandelettes optiques sont très grêles.
- Agénésie complète du corps calleux et des formations hippocampiques .
- Hydrocéphalie à prédominance postérieure par sténose inférieure de l'aqueduc de Sylvius.
- L'hypophyse n'est pas mentionnée.
- Microscopiquement, confirmation de l'absence de formations hippocampiques et ammoniennes. Malformation sténosante de la moitié caudale de l'aqueduc de Sylvius qui a un aspect bifide : malformation dite "forking" .

cas n° XVII

nom : PE ... Véronique

origine : service Professeur BETHENOD

CARYOTYPE

47 XX, 13 +

ANTECEDENTS

- Père : 34 ans - bonne santé
- Mère : 33 ans - bonne santé
- Fratrie : troisième enfant - un frère et une soeur en bonne santé - une fausse couche avec môle hydatiforme.
- Consanguinité : pas de consanguinité .
- Caryotype des parents : non fait .

GROSSESSE

- Normale.

NAISSANCE

- A terme. Accouchement normal . Coefficient d' APGAR à 9/10 à la naissance .
- Poids de naissance : 2 kg 850 - Taille : 46 centimètres
Périmètre crânien : 32, 5 centimètres .

ETUDE CLINIQUE

- Durée de vie : sept jours .
- Examen neurologique normal.
- Décès dans un tableau évoquant un oedème pulmonaire .
- Malformations :

a) Extrémité céphalique

- Crâne : pas de défaut cutané.
- Yeux : microphthalmie bilatérale.
- Oreilles : asymétriques, la gauche étant plus petite et implantée plus bas .
- Brachycéphalie et front fuyant .
- Gros nez .
- Gueule de loup.
- Micrognathie .
- Angiomes multiples de la face, de la région occipitale (mais aussi des régions cervicale et lombaire).

b) Tronc

- Hernie ombilicale .

c) Organes génitaux externes

- Normaux.

d) Membres

- Mains : fermées en permanence, en coup de vent cubital. Hexadactylie bilatérale.
- Membres inférieurs : défaut d'extension du genou gauche.
- Pieds : en piolet ; pied bot talus valgus à droite.

DERMATOGLYPHES

- Main droite : pli palmaire médian unique.
- Main gauche : double pli, type trisomie 13.

ETUDES ANATOMIQUE ET MICROSCOPIQUEI - Organes génitaux internes

- Utérus : normal.
- Trompes : normales macroscopiquement et microscopiquement.
- Ovaires : macroscopiquement normaux. Microscopiquement, ils sont de taille inférieure à ceux des témoins du même âge. Ils ont un cortex mince sans aucune formation folliculaire identifiable. Seuls constituants des parenchymes, des cordons sexuels forment un réseau dans un stroma très dense, abondant. Quelques exceptionnelles cellules germinales à type de gonocytes primordiaux ou d'ovocytes sont retrouvées dans ces cordons.

Au total, ovaires très immatures, dépourvus de follicules et pauvres en cellules germinales.

II - Description anatomique complémentairea) Crâne

- Pas de défaut osseux.

b) Thorax

- Thymus normal (3grammes).
- Coeur (15 grammes) d'aspect extérieur normal. Bicuspédie aortique et orifice coronaire unique situé au niveau de la valve sigmoïde droite .
- Poumons flottants mais d'aspect "tigré" avec présence d'un oedème dans les bronches. Microscopiquement, parenchyme pulmonaire déplissé ; très nombreux éléments de type inhalation amniotique. Pas de membrane hyaline ni de micro-abcès .

c) Abdomen

- Foie (110 grammes) très noir, congestif ; microscopiquement, normal. Rate et pancréas normaux.
- Tube digestif : pas de Meckel noté .

d) Appareil urinaire

- Surrénales normales.
- Reins (35 grammes chacun) et appareil excréteur normaux.

e) Yeux

- Non prélevés.

f) Système nerveux central

- Méningite purulente très importante avec infarctus hémorragique profond, en regard de thromboses veineuses superficielles du pôle frontal droit. La présence ou l'absence des nerfs et bulbes olfactifs n'a pas été vérifiée. Le tronc cérébral et le cervelet sont normaux.
- Hypophyse non notée.
- Pas d'examen microscopique .

cas n° XVIII

nom : PH ... Claire

origine : service Professeur BETHENOD

CARYOTYPE

47 XX, I3 +

ANTECEDENTS

- Père : 35 ans - obèse, paradiabétique.
- Mère : 39 ans - bonne santé .
- Fratrie : enfant née d'une troisième grossesse. Le premier enfant est né à sept mois et demi et mort à la naissance (placenta praevia). Le deuxième enfant né par césarienne à 8 mois pour placenta praevia, est décédé quelques heures après la naissance . L'autopsie n'a pas montré de malformations. Le caryotype n'a pas été fait.
- Consanguinité : pas de consanguinité.
- Caryotype des parents : non fait.

GROSSESSE

- Normale.

NAISSANCE

- Naissance à trente-neuf semaines.
- Accouchement normal, sans incident.
- Cri immédiat mais cyanose persistante.
- Poids de naissance : 3 250 grammes .

ETUDE CLINIQUE

- Durée de vie : vingt-huit heures .
- Cyanose et détresse respiratoire progressive avec hépatomégalie conduisant au décès. Hémorragie méningée et hypotonie axiale sans convulsion.
- Malformations :
 - a) Extrémité céphalique
 - Crâne : pas de défaut cutané du vertex.
 - Yeux : microphthalmie droite .
 - Oreilles : implantées bas .
 - Gros nez .
 - Fente palatine postérieure .
 - Microrétrognatisme
 - Angiome du cou .
 - b) Tronc
 - Aucune anomalie n'est notée .

c) Organes génitaux externes

- Normaux .

d) Membres

- Angiome de la fesse gauche .
- Mains : main bote à droite ; pas d'hexadactylie .
- Pieds : orteils mal implantés (non décrits).

DERMATOGLYPHES

- Non faits.
- Il est seulement noté un pli palmaire unique à la main droite.

ETUDES ANATOMIQUE ET MICROSCOPIQUEI - Organes génitaux internes

- Utérus : duplicité utéro-vaginale .
- Trompes : normales macroscopiquement et microscopiquement.
- Formations kystiques para-ovariennes : reliquats wolffiens kystiques.
- Ovaires : macroscopiquement hypoplasiques. Microscopiquement, ils comportent un cortex mince, fibreux, dans lequel on ne retrouve que neuf à douze follicules primordiaux par coupe et quelques cordons sexuels périphériques dépourvus de cellules germinales. L'albuginée est épaisse. Dans la zone corticale, présence de trois îlots de cellules de Leydig.

Au total, ovaires hypoplasiques, fibrosés, avec raréfaction folliculaire .

II - Description anatomique complémentairea) Crâne

- Pas de défaut osseux.

b) Thorax

- Thymus normal.
- Cœur (120 grammes). Grosse communication interauriculaire type ostium secundum. Oreillette droite beaucoup plus petite que la gauche. Dextroposition aortique, avec communication interventriculaire haute et aorte à cheval. Bicuspidie pulmonaire. Un seul orifice coronaire donnant naissance à un tronc commun qui se divise en trois branches au bout de quelques millimètres. Très gros canal artériel de diamètre supérieur aux artères pulmonaires .
- Poumons : deux lobes de chaque côté. Microscopiquement, zones d'anectasie. Hémorragies intra-pulmonaires en plaques . Pas de membrane hyaline .

c) Abdomen

- Foie (110 grammes), rate (12 grammes) très congestifs .
Pancréas volumineux (10 grammes). Microscopiquement normaux.
- Intestin : diverticule de Meckel .

d) Appareil urinaire

- Surrénales normales (10 grammes).
- Reins et voies excrétrices normaux. Microscopiquement, quelques formations tubulaires microkystiques isolées sans dysplasie.

e) Yeux

- Non prélevés .

f) Système nerveux central

- Hémorragie sous-arachnoidienne , surtout de la convexité.
- Pas de malformation visible : corps calleux et cervelet normaux. Nerfs et bulbes olfactifs présents. Aspect microscopique normal.
- Hypophyse non décrite .

cas n° XIX

nom : SU ... Jérôme

origine : service Professeur GILLY

CARYOTYPE 48 XY, 13 + , 2I +

(la trisomie 2I est en mosaïque)

ANTECEDENTS

- Père : 45 ans - bonne santé
- Mère : 41 ans - bonne santé
- Fratrie : trois autres enfants en bonne santé .
- Consanguinité : pas de consanguinité.
- Caryotype des parents : normal.

GROSSESSE

- Gémellaire, sans incident .

NAISSANCE

- A trente - huit semaines environ .
- Premier jumeau : accouchement normal, pas d'incident à la naissance. Enfant normal mais artère ombilicale unique. Caryotype normal.
- Deuxième jumeau (il s'agit du proposant) : grande extraction du siège ; état de mort apparente (coefficient d'APGAR à I/IO). Réanimation néonatale de trente minutes .

ETUDE CLINIQUE

- Durée de vie : deux jours .
- Aucune détresse cardio-respiratoire à l'entrée dans le service de pédiatrie ; l'examen neurologique est même satisfaisant ; puis, apparition d'une hypertonie segmentaire .
- Mort subite .
- Malformations :

a) Extrémité céphalique

- Crâne : défaut cutané de cinq centimètres de diamètre au niveau du vertex avec défaut osseux sous-jacent.
- Yeux : microphtalmie bilatérale avec colobome irien et colobome des membranes probable . Pas de cataracte .
(Dr AUDIBERT).
- Oreilles : implantées bas et mal ourlées .
- Gros nez épaté .
- Pas de fente palatine mais palais ogival .
- Microrétrognathisme .
- Pas d'angiome .

b) Tronc

- Ecartement mammaire exagéré .

c) Organes génitaux externes

- Hypospadias pénien.
- Hypoplasie scrotale .

d) Membres

- Mains : fermées sans chevauchement anormal des doigts . Pas d'hexadactylie .
- Pieds : en piolet .

DERMATOGLYPHES

- Non faits .

ETUDES ANATOMIQUE ET MICROSCOPIQUEI - Organes génitaux internes

- Testicules : ectopie testiculaire droite avec testicule lombaire hypoplasique. Testicule gauche intrascrotal un peu petit. Microscopiquement, le testicule droit ne comporte aucun tissu testiculaire identifiable, mais seulement une surrénale aberrante et quelques canaux épидидymaires . Le parenchyme gauche est hypoplasique (la moitié du volume des témoins du même âge). Les tubes séminifères, arrondis ou ovalaires, sans lumière visible, sont constitués de cellules indifférenciées et de spermatogonies en nombre normal. Les nombreuses cellules interstitielles et les éléments épидидymaires sont normaux d'aspect .

Au total, agénésie testiculaire unilatérale. Testicule controlatéral hypoplasique mais de structure normale pour l'âge de l'enfant.

II - Description anatomique complémentairea) Crâne

- Aplasie partielle des os frontal et pariétaux.

b) Thorax

- Thymus noté "peu développé" ; microscopiquement normal.
- Coeur hypertrophié (pas de compte-rendu de dissection).
- Poumons : anomalies de la segmentation pulmonaire avec absence de lobe moyen à droite . Microscopiquement , parenchyme sensiblement normal .

c) Abdomen

- Tube digestif : malrotation du grêle et du gros intestin qui se trouve dans l'hypochondre et la fosse iliaque gauches.
- Foie, rate, pancréas normaux .

d) Appareil urinaire

- Surrénales normales .
- Reins et voies excrétrices normaux macroscopiquement. Microscopiquement, rein droit normal. Rein gauche : quelques formations glomérulaires et tubulaires kystiques, éparses, sans signe de dysplasie .

e) Yeux

- Non prélevés .

f) Système nerveux central

- Absence de nerfs et de bulbes olfactifs .
- Nerfs optiques et chiasma très grêles .
- Corps calleux, corne d'Ammon et cervelet normaux.
- Aspect de cerveau de microcéphale .
- Hémorragie méningée avec hématome pariétal droit ouvert dans le système ventriculaire. Hémorragie intra-ventriculaire bilatérale et inondation sanglante du quatrième ventricule.
- Hypophyse non notée .
- Pas d'examen microscopique .

cas n° XX

nom : RI ... Marc

origine : service Professeur GILLY

CARYOTYPE

47 XY, 13 +

ANTECEDENTS

- Père : 37 ans - bonne santé
- Mère : 21 ans - bonne santé
- Fratrie : deuxième enfant - une soeur en bonne santé.
- Consanguinité : pas de consanguinité .
- Caryotype des parents : non fait .

GROSSESSE

- Néphropathie gravidique découverte à la trente-sixième semaine (oedèmes, protéinurie et hypertension artérielle).

NAISSANCE

- A trente-huit semaines .
- Accouchement spontané normal.
- Cyanose et hypoventilation néonatales avec coefficient d' APGAR à 5 à une minute et à 8 à trois minutes .
- Poids de naissance : 2 800 grammes - Taille : 49 centimètres
Périmètre crânien : 33 centimètres .

ETUDE CLINIQUE

- Durée de vie : trois jours .
- Cardiopathie congénitale avec souffle systolique et gros coeur globuleux évoquant un ventricule unique.
- Ictère néonatal avec bilirubine libre à 210 mg par litre (exsanguino-transfusion).
- Maladie hémorragique avec hémorragies digestives, hypoprothrombinémie à 27 % et hypoplaquettose à 8 000 par mm³ .
- Malformations :
 - a) Extrémité céphalique
- Crâne : agénésie cutanée au niveau du vertex .
- Yeux : microphthalmie bilatérale avec fentes palpébrales très étroites, hypertélorisme et épicanthus bilatéral.
- Oreilles : hypoplasiques ; aplasie presque complète du pavillon à droite .
- Asymétrie du massif facial .
- Front fuyant .

- Nez volumineux et recourbé.
- Pas de fente palatine .
- Microrétrognatisme majeur .

b) Tronc

- Aucune anomalie n'est notée .

c) Organes génitaux externes

- Pénis un peu court ; palmature pénoscrotale ; hypospadias .

d) Membres

- Mains : hexadactylie de la main gauche .
- Membres inférieurs : lésion d'aspect angiomateux au niveau de la cuisse gauche .
- Pieds : normaux .

DERMATOGLYPHES

- Pas de pli palmaire unique, mais pli distal horizontal un peu creusé . Triradius axial t' bas. Boucle cubitale hypothénarienne. Le reste des dermatoglyphes est illisible .

ETUDES ANATOMIQUE ET MICROSCOPIQUE

I - Organes génitaux internes

- Testicules : cryptorchidie bilatérale ; position des testicules non précisée. Microscopiquement, le parenchyme des deux testicules comporte des tubes séminifères arrondis ou ovalaires, très peu dentelés, sans lumière visible bordés de cellules indifférenciées, au sein desquelles on ne repère pas formellement de cellules de type spermatogonies . Le tissu interstitiel est extrêmement lâche, non inflammatoire, correctement vascularisé; il comporte encore la présence de quelques cellules interstitielles leydigiennes.

Au total, testicules ectopiques dont la structure histologique est comparable à celle des testicules ectopiques des témoins du même âge non trisomiques.

II - Description anatomique complémentaire

a) Crâne

- Aplasie osseuse au niveau du vertex .

b) Thorax

- Thymus d'aspect normal .
- Coeur hypertrophié, ventricule unique, thrombose de l'oreillette droite .
- Poumons : aspect normal sans anomalie de segmentation .

c) Abdomen

- Tube digestif : pas de diverticule de Meckel .
- Foie normal macroscopiquement. Microscopiquement, stéatose macro- et micro-vacuolaire assez importante et assez diffuse, sans signe inflammatoire. Espaces portes et canaux biliaires normaux.
Rate normale avec rate accessoire. Pancréas normal macroscopiquement ; microscopiquement, dysplasie kystique pancréatique avec fibrose importante .

d) Appareil urinaire

- Surrénales normales.
- Reins d'aspect polykystique. Microscopiquement, "reins microkystiques " sans signe formel de dysplasie.
- Voies excrétrices normales .

e) Yeux

- Le diamètre des deux globes oculaires est de 0,8 centimètres.
- Microscopiquement, oeil droit : lésion dégénérative ballonissante du cristallin évoquant une cataracte congénitale globale avec ballonisation des fibres cristalliniennes . Le reste est normal. Oeil gauche : pas d'anomalie notable .
(Dr PATRICOT - Pr VAUZELLE).

f) Système nerveux central

- Pas d'anomalie malformative du cortex cérébral, du mésencéphale, des noyaux gris centraux. Cervelet et tronc cérébral non décrits .
- Nerfs optiques hypoplasiques .
- Hypophyse non notée .
- Pas d'examen microscopique .

R E S U L T A T S

Nous avons résumé les résultats concernant les organes génitaux de nos vingt observations dans le tableau I.

Dans ce chapitre, nous revenons plus en détail sur les anomalies génitales et sur les anomalies du système nerveux central et des glandes endocrines.

A - LES ORGANES GENITAUX

I - La trisomie 18

Dans notre série de douze cas, la prédominance féminine est nette : dix filles pour deux garçons.

a) chez les filles

- au niveau des organes génitaux externes, l'hypertrophie clitoridienne existe dans cinq cas (2,3,4,6,7). Elle est généralement associée à des anomalies vulvaires (2,3,6,7); seul, le cas I présente des anomalies vulvaires isolées. Il s'agit le plus souvent d'une hypotrophie des grandes lèvres, sauf dans deux cas : cas I (hypertrophie des petites lèvres) et cas 7 (hypertrophie des grandes lèvres).
- au niveau du tractus génital, l'utérus et les trompes sont normaux sauf dans le cas I (utérus cloisonné).
- par contre, dans toutes nos observations, l'ovaire est dysgénétique. Macroscopiquement, il est normal dans la moitié des cas (2,5,7,10 et II), hypoplasique dans quatre cas (I, 4,6 et 8) et kystique dans le cas 3. Microscopiquement, il existe une raréfaction folliculaire très importante dans trois cas (6,8 et 10) voire extrême (3) ou modérée (I, 2,4,7 et II). Seul le cas 5 a un nombre de follicules qui n'est pas diminué de façon significative par rapport aux témoins. Cet aspect dysgénétique est complété par la présence de cordons sexuels : il s'agit de cordons cellulaires contenant quelques cellules germinales, anormalement exubérants chez les nouveau-nés, plus ou moins anastomosés les uns aux autres et pénétrant profondément le parenchyme ovarien. Chez les enfants plus âgés, leur persistance même est anormale. Ils

ébauchent une disposition tubulaire focale dans quatre cas (2, 5, 7 et II) ; des formations tubulaires pleines, de type testiculaire sont indiscutables mais rares dans le cas 4. Elles sont généralisées et associées à des cellules germinales de type spermatogonie dans le cas I0 donnant un véritable aspect d'ovotestis. Plus inconstamment, on observe des cellules qui, par leur morphologie et leur localisation, peuvent être considérées comme des cellules de Leydig peu différenciées (4 et 7). Des cellules de Leydig typiques existent dans deux cas (2 et 5). Trois de ces filles (2, 4 et 7) présentaient une hypertrophie clitoridienne. Enfin, dans cinq cas, les reliquats wolffiens sont très importants.

b) chez les garçons

- les organes génitaux externes et les conduits génitaux internes sont normaux.
- il existe une cryptorchidie bilatérale dans le cas I2 et à droite seulement dans le cas 9. Ces testicules ne sont que modérément hypoplasiques et ne présentent qu'une raréfaction des spermatogonies.

II - La trisomie I3

Dans notre série de huit cas, la prédominance féminine est moins nette : cinq filles pour trois garçons .

a) chez les filles

- au niveau des organes génitaux externes, les anomalies paraissent rares et mineures : il n'existe pas d'hypertrophie clitoridienne ni d'anomalie vulvaire, sauf dans le cas I4 (hypertrophie des grandes lèvres).
- par contre, au niveau du tractus génital, si nous n'avons pas rencontré d'anomalie de morphologie ou d'implantation des trompes, il existe dans deux cas sur cinq (I4 et I8), des malformations utérines (utérus bifide ou didelphe avec duplicité vaginale).

- quant aux gonades, l'hypoplasie ovarienne est globale, macroscopiquement évidente dans les cas I4 et I8. Elle est beaucoup plus discrète, limitée à un amincissement cortical dans les trois autres cas. Microscopiquement, ces ovaires sont tous dysgénétiques : dans un stroma fibreux, les follicules primordiaux sont peu nombreux (cas I3) ou très rares (I4, I6 et I8), voire absents (cas I7). Les cordons sexuels sont exubérants, encochant profondément la corticale et pénétrant jusqu'à la médullaire chez quatre filles décédées dans les huit premiers jours de vie (I3, I4, I7 et I8). Dans le cas I6 dont la survie a été de quatre-vingt-quatre jours, leur persistance est anormale. Des cellules de Leydig ont été observées une fois (cas I8); les reliquats wolffiens sont fréquents (I4, I6 et I8) .

b) chez les garçons

- les organes génitaux externes sont anormaux avec palmature pénoscrotale et hypospadias dans tous les cas. Un pénis court est également noté dans deux cas sur trois (I5 et 20). Nous n'avons pas observé d'anomalie des conduits génitaux internes.
- enfin, l'ectopie testiculaire est de règle mais n'est présente qu'à droite dans le cas I9, où il existe, par ailleurs, une agénésie testiculaire gauche. Ces testicules sont toujours hypoplasiques, mais de structure histologique comparable à celle des garçons de même âge .

B - LES GLANDES ENDOCRINES ET LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL

I - Les glandes endocrines

Dans toutes les observations, les surrénales sont macroscopiquement et microscopiquement normales. Le pancréas est toujours normal également en dehors du cas 2 où il existe une malformation kystique dysplasique n'atteignant que la queue.

Il en est de même pour le thymus qui est seulement noté "un peu petit" dans l'observation I2 mais qui est microscopiquement normal. Nous n'avons pas retrouvé, dans notre série, d'aplasie thymique comme cela a été signalé quelquefois dans la littérature pour la trisomie I8 (CAVANIS (II) - NISHI (3I)).

Thyroïde et parathyroïdes n'ont pas été examinées.

L'hypophyse n'a été examinée que dans deux cas de trisomie I8 (I et 4) : elle était normale macroscopiquement et histologiquement.

II - Le système nerveux central

Les anomalies retrouvées sont superposables dans les deux types de trisomies, atteignant essentiellement les nerfs olfactifs, les nerfs optiques et le corps calleux.

Dans la trisomie I3, l'aplasie des nerfs et des bulbes olfactifs est la règle : cinq cas sur sept examinés (puisque le cas I7 n'a pas eu d'examen de l'encéphale). Dans quatre de ces cas, elle est associée à une hypoplasie parfois extrême des nerfs optiques (I3,I4,I6 et I9), hypoplasie qui est isolée dans le cas 20. Plus rarement (cas I5 et I6), elle est associée à une agénésie du corps calleux.

Dans la trisomie I8, l'arhinencéphalie n'existe que dans deux cas sur douze (5 et 9). Les anomalies optiques sont absentes; l'agénésie du corps calleux est présente dans quatre cas (4,6 I0 et I2) mais n'est pas associée à l'arhinencéphalie.

En conclusion, dans notre série, les organes génitaux externes sont surtout anormaux chez les filles trisomiques I8 et les garçons trisomiques I3. La cryptorchidie est la règle dans tous les cas, mais les testicules sont le plus souvent normaux ou proches de la normale microscopiquement. Ce sont les ovaires qui sont microscopiquement anormaux et leurs anomalies sont très comparables dans l'une et l'autre trisomie .

ETUDE COMPARATIVE DES OBSERVATIONS
DE LA LITTERATURE ET DE NOS CAS PERSONNELS .

A - ETUDE ANALYTIQUE

Nous avons confronté nos constatations aux données de la littérature en analysant sous l'angle des anomalies génitales, deux cent-douze trisomies 18 libres, et cent-vingt-trois trisomies 13 libres ou transloquées.

I - La trisomie 18

Sur les deux-cent-douze observations (cent-soixante-quatre filles et quarante-huit garçons), vingt enfants sont vivants. Sur les cent-quatre-vingt-douze décédés, cent-soixante-trois ont fait l'objet d'une vérification anatomique.

a) chez la fille

Les organes génitaux externes ne sont mentionnés que dans un cas sur trois (cinquante-neuf fois sur cent-soixante-quatre). Parmi les anomalies observées, l'hypertrophie clitoridienne est la plus caractéristique (trente-sept cas : BARTOLOZZI (4) - REBOA (34) - cas I de HECHT (21) - DROPSY (13) - cas I de WEBER (50) - cas I, 4, 7, 10, 14 de SCHINZEL (37) - cas I de GILGENKRANTZ (17) - WESTERMAN (51) - cas I de CHRISOSTOMIDOU (12) - cas 3 de BOFINGER (8) - cas I de KOENIG (24) - LEJEUNE (26) - cas 2 d'EMANUEL (15) - cas 3 de VOORHESS (47) - cas 2, 3 de LAFOURCADE (25) - cas I de TOWNES (45) - cas K.J. et C.O. de TAYLOR (44) - cas 3 de BOCQUET (6) - cas 64, 71 de WAGSHAL-IVES (48) - BOESWILLWALD (7) - cas C.V. de BAYART-GENNEQUIN (5) - cas I, 2, 3, 5, 7 et 8 de CASTILLO (10) - cas 2 de NISHI (31)).

Elle est associée le plus souvent à des anomalies labiales (hypertrophie des grandes ou des petites lèvres ou hypotrophie des petites lèvres) ou vaginales (atrésie, polype hyménéal). Dans trois cas vivants (HOOK (22) - SURANA (43) - BARGMAN (3) à 8 ans, 10 mois et à 15 ans, les organes génitaux externes sont petits ou infantiles et pour les plus âgés, les auteurs signalent l'absence de caractères sexuels secondaires. Les organes génitaux externes sont signalés normaux dans vingt-deux observations.

Dans les cent-vingt-et-une autopsies comportant un examen du tractus génital, les anomalies sont rares. En effet, cinq fois seulement, des malformations utérines sont mentionnées : une hypoplasie avec aspect histologique normal (cas 3 de WEBER (50)), un utérus bicorne (cas 2 de MARSCH (29) - cas A 2020 de KENNEDY (23)), une duplicité utérine et vaginale (ZELLWEGER (52) - cas G. W. d'UCHIDA (46)). Aucune anomalie tubaire n'est rapportée .

Dans la trisomie 18, chez la fille, une hypertrophie clitoridienne, souvent associée à une anomalie vulvaire, est présente dans plus de la moitié des cas où les organes génitaux externes sont signalés. Les morphodysplasies utérines sont très rares.

L'aspect des ovaires n'est mentionné que trente-trois fois. Dans seize observations, ils sont normaux macroscopiquement et/ou histologiquement (cas 2 de TOWNES (45) - P. R. de LEWIS (28) - cas II et 34 de SMITH (40) - cas 2, 5, 7, 10, II de BUTLER (9) - cas I de PAERREGAARD (32) - cas 4 de SCHINZEL (37) - LEJEUNE (26) - NIGRO (30)) ou microscopiquement (EDWARDS (14) - cas I de KOENIG (24) - cas 2 de SCHEPENS (36)). La notion peu précise "d'appareil génital féminin normal" est rapportée dans cinq autres observations (LEVKOFF (27) - cas 2 de ROGET (35) - cas I, 2, 3 de BOCQUET (6)). Dans quinze cas, les ovaires sont macroscopiquement hypoplasiques. Un examen histologique complémentaire de onze d'entre eux ou isolé de deux autres cas révèle deux fois un aspect microscopique normal et onze fois, une raréfaction des follicules primordiaux. Cette anomalie est également rapportée par SMITH (40) dans son cas II où l'ovaire n'était pas hypoplasique. La raréfaction folliculaire est associée à la présence de cordons cellulaires dans cinq cas de KENNEDY (23), le cas 6 de CHRISOSTOMIDOU (12), repris par ALEXIOU (1) et dans les cas 4 et 6 de BUTLER (9). Cet auteur signale également des masses irrégulières ou "granulosa ballen" dans les ovaires par ailleurs normaux de deux filles âgées de trois semaines (cas 5 et II), de même que KENNEDY chez une fille de trois mois et demi (cas A 2020).

AU TOTAL, nous avons relevé dans la littérature, vingt observations faisant état d'ovaires pathologiques. Si l'on exclut les cas où l'étude des ovaires n'est pas explicitement mentionnée, la fréquence des anomalies ovariennes de la trisomie I8 est d'environ 60 pour cent (vingt cas sur trente-trois). Ce chiffre est très inférieur au nôtre (dix cas sur dix). Le hasard pourrait expliquer cette discordance en faussant, sur une série relativement restreinte, le pourcentage des cas pathologiques.

Cela semble peu probable : en effet, si, dans la série de BUTLER dont le nombre est comparable au nôtre, la proportion d'ovaires pathologiques est de quatre sur sept, dans celle de KENNEDY, elle est de six sur six. Cette inégalité tient plutôt, à notre avis, au type et parfois à la discrétion des lésions observées, qui sont mieux détectées par comparaison avec des ovaires normaux du même âge. Dans deux de nos observations (cas 5 et 7), les ovaires n'avaient pas été considérés d'emblée comme pathologiques. Les anomalies n'ont été secondairement retenues que lors de l'étude comparative avec des ovaires normaux néo-nataux et infantiles.

La comparaison est difficile à établir entre nos constatations histologiques et celles trop rarement détaillées d'autres auteurs. Cependant, on peut individualiser plusieurs variantes de dysgénésie ovarienne dans la trisomie I8 :

- l'hypoplasie globale ou corticale avec raréfaction des follicules primordiaux associée à la persistance de cordons sexuels (cas 4 et 6 de BUTLER (9) - 5 cas de KENNEDY (23) - cas 6 de CHRISOSTOMIDOU (I2) - cas personnels I, 2, 4, 6, 8 et II).
- la forme kystique avec raréfaction folliculaire (ZELLWEGER (52) - cas personnel 3).
- la forme immature avec persistance isolée de cordons sexuels et contingent folliculaire normal ou sub-normal (cas 5 et II de BUTLER (9) - cas A 2020 de KENNEDY (23) - cas personnels 5 et 7).
- la forme ambiguë associant des tubes pleins d'allure testiculaire sans spermatogonie, des ovocytes, contigus ou inclus dans ces tubes, donnant un aspect proche de l'ovotestis (cas IO) .

Ce dernier aspect n'a jamais été décrit à notre connaissance, de même que la présence de formations tubulaires évoquant des tubes pleins testiculaires et de cellules de Leydig. La fréquence de ce type cellulaire dans notre série (4 fois sur 10) nous paraît pathologique, d'autant que, dans notre étude de cent soixante ovaires néo-nataux, nous n'en avons pas observé. Leur association à une hypertrophie clitoridienne dans trois observations sur quatre ne peut être fortuite. Certes, il est impossible, en l'absence de dosage de testostérone, d'affirmer l'origine ovarienne de l'hypertrophie clitoridienne. Cependant, des taux normaux de 17 céstostéroïdes, de corticoïdes cétogéniques en C_{17} et de 17 hydroxystéroïdes dans un de nos cas (cas 4) plaide contre une origine surrénalienne de cette hypertrophie clitoridienne.

b) chez le garçon
.....

L'analyse de quarante-huit observations publiées, révèle que, en dehors d'une ectopie testiculaire (vingt-six cas), les O.G.E. (I), quand ils sont mentionnés (trente-neuf cas), ne présentent pas d'anomalie majeure . Un petit pénis est signalé dans deux cas (M. C. de LEWIS (28) - cas 4 d'EMANUEL (15)), un hypospadias avec ectopie dans un autre cas (cas 4 d'EMANUEL (15)) et une anomalie pénoscrotale dans un cas (cas 2 de PASSARGE (33)). L'histologie n'est rapportée que quatre fois (cas 27 de SMITH (40) - cas 3 de SCHINZEL (37) - STERN (42) - FLUGE (16)). Elle est normale, mise à part la raréfaction des spermatogonies dans le cas de FLUGE (16) qui présente par ailleurs une ambiguïté des O.G.I.(II) (utérus bicorne, trompes de Fallope rudimentaires et déférents hypoplasiques).

Nos observations 9 et 12 sont comparables ; la seule anomalie est une cryptorchidie unilatérale (cas 9) et bilatérale (cas 12). Le testicule intra-abdominal du cas 9 est hypoplasique et comporte une raréfaction des spermatogonies .

II - La trisomie I3

Sur les cent-vingt-trois observations de trisomies I3 ,
(soixante-six garçons et cinquante-sept filles), six enfants
sont vivants : deux garçons ont sept mois et vingt-sept mois ;
quatre filles entre quinze mois et dix ans. Quatre-vingt-dix-
neuf vérifications anatomiques ont été pratiquées sur les cent-
dix-sept décès.

a) chez la fille

Les O.G.E. mentionnés dans environ trente-trois pour cent des
cas (dix-neuf fois sur cinquante-sept) sont le plus souvent
normaux. Dans sept observations, diverses anomalies sont signa-
lées : une anomalie labiale (HSU (71)), une hypertrophie des
grandes lèvres (WALZER (99)), ou du clitoris (DIEBOLD (62) -
CONEN (60)), un polype du vestibule (cas 2 de YU (64)), une
"macrogenitalia" (ROCH (87)) ou une atrophie des O.G.E. (cas I
de MARSCH (79)).

Les O.G.I. sont plus souvent notés (trente-six fois sur cin-
quante-sept). Les morphodysplasies utérines sont fréquentes
(trente cas sur trente-six). Elles peuvent revêtir des aspects
variables : cloisonnement utérin partiel (cas I63 et 288 de
SMITH (92) - cas 5 de CONEN (61) - cas 2 et 3 de TELLER (96)),
ou total (cas 4 de SNODGRASS (93) - BUHLER (56) - M.F. et K.A.
de TAYLOR (44)), utérus bicorne (cas 5 de SMITH (92) -
LAURENCE (76) - cas 3 de MOTTET (81) - cas I de MARSCH (79) -
cas I de MORAINÉ (80) - cas 3 de HOEPNER (70) - B.S. et cas 3
de TAYLOR (44 - 95) - WALZER (99)), duplicité utérine isolée
ou associée à un cloisonnement ou à une duplicité vaginale
(CONEN (60) - cas 2 de CAMPBELL (59) - HSU (71) - cas I de
MOTTET (81) - DIEBOLD (62) - cas 2 de MORAINÉ (80) - cas 2 et
4 de HOEPNER (70) - cas 2 de TAYLOR (95) - cas I79I, A 73 I45,
A 6959 de KENNEDY (23)). Des anomalies tubaires ne sont rap-
portées que dans trois observations : agénésie unilatérale
(S.E. et M.F. de TAYLOR (44)), implantation anormale
(NORTHCUTT (84)) .

Dans la trisomie I3, les morphodysplasies utérines sont présentes dans plus de huit cas sur dix. Les O.G.E. sont généralement normaux.

Les ovaires, mentionnés vingt-quatre fois sur quarante-sept autopsies sont pathologiques dans vingt-et-un cas. Dans treize observations, des anomalies ovariennes sont évidentes dès l'examen macroscopique : elles vont de l'hypoplasie à l'aplasie bilatérale ou à l'agénésie tubo-ovarienne unilatérale. Dans neuf autres cas, les ovaires sont macroscopiquement normaux ou kystiques. Un examen histologique complémentaire ou isolé pratiqué dans dix-sept observations ne montre que dans trois cas un parenchyme ovarien normal ou "immature". Dans les autres cas, il existe une raréfaction constante des follicules primordiaux, parfois associée à la présence de cordons cellulaires et de structures tubulaires. A l'extrême, les ovaires non identifiés à l'autopsie, sont réduits à des "structures tubulaires rudimentaires" (TOEWS (97)).

Nos résultats concordent avec la plupart de ces données. Ils nous permettent de souligner la grande fréquence et l'importance de la raréfaction folliculaire, confinant parfois à l'absence totale (cas personnels I6 et I7). Associée à la présence de cordons sexuels, elle est toujours observée alors même qu'une hypoplasie globale n'est évidente que dans deux de nos observations. Nous n'avons pas constaté de structure tubulaire mais des cellules de Leydig sont retrouvées dans le cas I8.

AU TOTAL, dans la trisomie I3, les anomalies ovariennes microscopiques sont très fréquentes, dominées par la raréfaction majeure des follicules primordiaux. Elles sont le plus souvent évidentes macroscopiquement allant de la simple hypoplasie à l'aplasie bilatérale .

b) chez le garçon

Les O.G.E. presque toujours mentionnés présentent des anomalies dans la plupart des cas. Le pénis et le scrotum sont hypoplasiques, avec raphé péno-scrotal (37 cas). La cryptorchidie ,

presque toujours bilatérale, est signalée dans quarante-six observations. Un hypospadias peut lui être associé (cas I de ERKMAN (63) - cas 2 de TOWNES (98) - GINSBERG (67)), ou être isolé (BUFFONI (55) - cas I de NEVIN (83)). Plus rarement, les testicules sont en place (SABATINI (89) - cas 2 de STOLL (94) - cas 3 et 5 de SNODGRASS (93) - cas 2 de ROSENFIELDS (88) - BUFFONI (55)). et hypoplasiques (cas I et 2 de NEVIN (83)). Dans le cas de GUSTAVSON (68), anomalies péno-scrotales et cryptorchidie sont associées à la naissance mais les testicules sont retrouvés dans les bourses avant le cinquième mois .

Un examen des testicules n'est précisé que dans quinze autopsies sur cinquante-quatre. Dans huit cas, ils sont normaux de taille (BLANCK (53) - GAUDIER (65) - cas I de BOCQUET (6) - LAFOURCADE (75) - CABANNE (58)) et/ou de structure histologique (SABATINI (89) - cas 2 de SENEAL (91) - NEIMANN (82) - BLANCK (53) - GAUDIER (65) - CABANNE (58)). Une hypoplasie macroscopique bilatérale (cas I et 2 de NEVIN (83) - cas I de IKEDA (72) - HEMET (69)) et une agénésie unilatérale (WESTERMANN (100) - N.W. de TAYLOR (44)) ou bilatérale (cas 2 de BLUM (54)) sont notées dans sept observations. Dans le cas de LAFOURCADE (75), les testicules ectopiques de taille normale, ont un parenchyme immature, dépourvu de cellules interstitielles, les cônes efférents sont absents ; par contre, prostate, déférents et vésicules séminales sont normaux. Les cas 3 et 4 de YU (64) méritent également une attention particulière : il s'agit de jumeaux, de sexe génétique mâle, présentant des O.G.E. ambigus, un utérus et un vagin normaux. Les gonades, non identifiables lors de l'autopsie, sont des "ovaires" entièrement fibreux à l'examen histologique.

Nos trois observations comportent des anomalies externes analogues à celles décrites dans la littérature. Les testicules sont hypoplasiques, mais de structure histologique normale. Dans un cas, il existe une agénésie unilatérale (cas I9).

Nous avons résumé cette étude comparative dans les tableaux II et III .

- (I) O.G.E. : organes génitaux externes
- (II) O.G.I. : organes génitaux internes

AUTEURS	ovaire macro	ovaire micro	O.G.E.	AUTEURS	ovaire macro	ovaire micro	O.G.E.	AUTEURS	ovaire macro	ovaire micro	O.G.E.
TOWNES (45) cas 1	→	→	↑ clut.	ALPERT (2) cas 1	→			MARKSCH (79) cas I	→		O.G.E. atrophie
cas 2	N1			cas 2	→			Hsu (71)	→	→	all. tabiales
LEWIS (28) PK	N1		Nx	cas 3	→			SNODGRASS (95)			
SMITH (40)				LAPOURCADE (25)				cas 7	→	→ CS	
cas 11	N1	→		cas 2	→			cas 4	N1	N1	
cas 34	N1			CHRISTOSTOMIDOU				CONEN (60)	→	→	↑ clut.
BUTLER (9) cas 2	N1	N1	N1	(12) cas 6	→	→ CS		TOEWS (97)	→ aplasie		
cas 4	→	→ CS		KENNEDY (25)				TAYLOR (44) SE	→ agenesie		
cas 5	N1	N1 CS		A 75 286	→	→ CS		ME	→ agenesie		
cas 6	→	→ CS		A 66 412	→	→ CS		TAYLOR (95) cas I	K		
cas 7	N1	N1		A 66 291	→	→ CS		cas 5	K		
cas 10	N1	N1		A 75 278	→	→ CS		DIEBOLD (62)	N1	immature	↑ clut.
cas 11	N1	N1 CS		A 76 12	→	→ CS		SMITH (92) cas 5	N1	→	
PARRAGGAARD (52)				A 20 20	→	N1 CS		MOTTE (81) cas I	N1	→ CS	
cas 1	N1	N1	Nx	ZELLWEGER (52)	K	→		cas 5	N1	→ CS	
SCHINZEL (57)				PASSARGE (55)				NORTHGUTT (84)	N1		
cas 1		→	↑ clut	cas 1			Nx	WILLARD (101)	N1	N1	
cas 4	N1	N1	↑ clut	CASILLIO (10)				KENNEDY (25) 1791	→	→ CS	
LEBUNE (26)	N1	N1	Nx	cas 1			↑ clut.	A 69 59	→	→	
NIGRO (50)	N1	N1	↑ clut	cas 2			↑ clut.	A 75 145	→	→	
EDWARDS (14)	N1	N1		cas 3			↑ clut.	A 68 491	→	→ CS	
KOENIG (24) cas I		N1		cas 4			Nx	DMS 245	→	→ CS	
SCHEPENS (54)				cas 5			↑ clut.	DMS A 64 141	→	→ CS	
cas 2		N1		cas 7			↑ clut.	ROCH (87)	→	→ CS	macro genital
WEBER (50) cas 5	→	N1						FELSE-DAVIES (86)		→	

		TRISOMIE 18		TRISOMIE 13	
		obs. Littérature	obs. Personnelles	obs. Littérature	obs. Personnelles
FILLES	ovaires	Hypert. clitoris	37/59	5/10	0/5
		Macros. N1	18/33	6/10	3/5
		↗ Micros. N1	15/33	4/10	2/5
			12/26	0/10	0/5
		Anomalies	14/26	10/10	5/5
		Malf. utérines	5/120	1/10	2/5
GARÇONS	testicules	An. penoscrotales	4/39	0/2	3/3
		Ectopie test.	26/39	2/2	3/3
		Micros. N1	3/4	0/2	0/3
		Anomalies	1/4	2/2	3/3

Tableau comparatif des anomalies génitales dans la littérature et dans nos observations personnelles .

B - ETUDE SYNTHETIQUE

Les organes génitaux externes :

+ chez le garçon, les anomalies des O.G.E. sont de règle et importantes dans la trisomie I3 alors qu'elles sont mineures dans la trisomie I8.

+ chez la fille, les anomalies des O.G.E. sont fréquentes, exceptionnellement associées à des anomalies des O.G.I. dans la trisomie I8, alors que dans la trisomie I3, les O.G.E. normaux co-existent pratiquement toujours avec des malformations du tractus génital.

L'ovaire : dans les deux trisomies, la raréfaction des follicules primordiaux est le caractère le plus constant. Elle est plus marquée dans la trisomie I3 où elle s'associe à une raréfaction des cellules germinales dans les cordons sexuels. Ces cordons, présents dans les deux types de trisomie, revêtent parfois un aspect franchement tubulaire dans la trisomie I8, pouvant être alors associés à la présence de cellules de LEYDIG.

AU TOTAL, dans la trisomie I3, l'ovaire est immature et présente un déficit apparemment irréversible du contingent folliculaire. Dans la trisomie I8, l'ovaire, souvent immature, comporte une raréfaction plus modérée du contingent folliculaire qui, joint à la présence de cellules germinales, pourrait évoquer une maturation très différée (encore que les conditions hormonales et l'atrésie folliculaire post-natales nous semblent peu favorables à une maturation normale ultérieure). Par ailleurs, la structure tubulaire des cordons y est fréquente, allant de "l'hésitation de la différenciation sexuelle" à l'ambiguïté vraie avec aspect d'ovotestis.

Le testicule : l'ectopie testiculaire est très fréquente dans les deux trisomies. L'aspect du testicule ne semble guère différent de celui du testicule ectopique non trisomique ou du testicule normal néo-natal.

DISCUSSION PATHOGENIQUE DES ANOMALIES GENITALES
DANS LES TRISOMIES 13 ET 18

Au terme de cette étude descriptive et de la comparaison entre nos vingt cas et ceux de la littérature, se pose le problème de l'origine des anomalies génitales observées dans les trisomies 13 et 18.

Cette discussion est double :

- sont-elles spécifiques ?
- sont-elles secondaires à l'une des malformations congénitales auxquelles elles s'associent ou directement liées à l'aberration chromosomique ?

Nous diviserons donc ce chapitre en trois grandes parties :

- le problème de la spécificité des malformations ;
- celui de leur caractère éventuellement secondaire à d'autres malformations ;
- les arguments pouvant les faire rattacher directement à l'aberration autosomique .

A - SPECIFICITE DES ANOMALIES GENITALES

Il ne semble pas y avoir de spécificité des anomalies génitales constatées dans les trisomies 13 et 18. En effet, l'étude analytique des aberrations chromosomiques (d'après J. de GROUCHY et C. TURLEAU (127)) et celle des syndrômes malformatifs et associations malformatives (D.W. SMITH (147)), connus actuellement, nous ont permis de retrouver ces mêmes anomalies, isolées ou associées de façon variable les unes aux autres, dans des cas très divers, apparemment peu comparables entre eux ; cela nous amène à penser que les anomalies génitales en général pourraient n'être qu'une expression parmi d'autres, de causes variées, qu'il faut essayer de cerner pour chaque syndrome considéré. Ainsi, dans un certain nombre de cas, elles se trouvent associées à des anomalies thymiques, endocriniennes ou cérébrales dont le rôle pathogénique sera discuté par comparaison. Il reste cependant le problème des anomalies histologiques ovariennes : si l'hypoplasie, l'atrophie corticale et la raréfaction folliculaire sont trouvées dans d'autres syndrômes malformatifs, la présence de cordons cellulaires, d'ébauches tubulaires, de cellules de Leydig et de reliquats wolffiens

paraissait relativement spécifique de ces trisomies en dehors des hermaphrodismes naturellement. Mais dans l'état actuel des recherches, rien ne peut être affirmé dans ce sens étant donné la rareté des observations détaillées, macroscopiques et surtout microscopiques des gonades, et ce, curieusement, malgré la constatation de malformations génitales externes .

B - LES ANOMALIES GENITALES SONT-ELLES SECONDAIRES A D'AUTRES MALFORMATIONS ?

I - Les malformations endocriniennes

Le syndrome de Cornelia de LANGE comporte des anomalies génitales comparables à celles des trisomies I3 et I8 : testicules ectopiques et hypoplasiques ; ovaires hypoplasiques, mais histologiquement normaux, parfois utérus bicorne ou cloisonné , hypertrophie clitoridienne, hypoplasie des grandes lèvres (ABRAHAM (II5) - SMITH D.W. (I47)). La cause de ce syndrome est inconnue, et si certaines aberrations chromosomiques ont été retrouvées, elles sont variables, peu fréquentes et paraissent actuellement encore non déterminantes (SMITH D.W.). Par contre, il s'agit d'un syndrome très stéréotypé, où les anomalies génitales semblent entrer dans le cadre de désordres poly-endocriniens, hypophysaires, surrénaliens, thyroïdiens, probablement d'origine hypothalamique et peut-être même cérébrale (anomalies du diencéphale, perturbations cérébrales diffuses ou perturbations des connexions entre centres supérieurs et hypothalamus). Quoiqu'il en soit, l'intégrité habituelle des glandes endocrines dans les trisomies I3 et I8 élimine ce mécanisme. En effet, dans ces deux affections, les glandes endocrines, exceptionnellement notées, ne présentent que des anomalies disparates et inconstantes . Pour l'hypophyse, seules des lésions mineures et variables (hypo- ou hypertrophie, kyste de la poche de RATHKE, "anomalies topographiques de l'organisation") sont signalées dans deux cas de trisomie I8 (cas 2 de WEBER (50) - cas M.C. de UCHIDA (46)) et quatre cas de trisomie I3 (CONEN (61) - DIEBOLD (62) - cas 3 de YU (64) - VON SCHÄRER (90)) sur quatorze observations. En dehors des deux cas de NEVIN (83) associant une trisomie I3

et une tumeur surrénalienne (carcinome ou neuroblastome), les surrénales mentionnées dans sept cas de trisomie 18 et six cas de trisomies 13 ne comportent pas d'anomalie histologique significative (involution surrénalienne : cas I de IKEDA (72) - cortex foetal anormalement épais : ROCH (87)). Rappelons que dans nos vingt observations, les surrénales sont normales, macroscopiquement et microscopiquement . Le corps thyroïde, examiné six fois, est noté quatre fois normal, une fois de type foetal (LAFOURCADE (25)) et une fois à vésicules kystiques (DIEBOLD (62)). Les parathyroïdes, absentes dans un cas de trisomie 18 (cas 3 de WEBER (50)) sont normales dans deux cas de trisomie 13 (DIEBOLD (62) - cas I de MOTTET (81)). Le pancréas, cinq fois normal dans la trisomie 13, comporte une fois, une hyperplasie langherhansienne (cas 2 de ROSENFELD (88)). GORDON (19) signale l'absence d'îlots de Langherhans chez un foetus de vingt semaines atteint de trisomie 18. Dans nos observations, le pancréas est normal en dehors d'une dysplasie kystique de la queue dans un cas de trisomie 18 (cas 2) .

II - Les anomalies du système nerveux central

La recherche de relations possibles entre des anomalies génitales et des anomalies endocriniennes co-existant dans un même syndrome malformatif nous fait nécessairement remonter au système nerveux central pour tenter d'y découvrir des anomalies morphologiques ou fonctionnelles expliquant ces troubles .

Ainsi, nous avons vu que dans le syndrome de Cornelia de LANGE, un dysfonctionnement central pouvait être discuté .

La dysplasie olfacto-génitale, syndrome de De MORSIER-KALLMANN, associe toujours des troubles de l'olfaction et, dans les cas les plus graves, une agénésie des bulbes olfactifs à un hypogonadisme. Les observations comportant une étude histologique des organes génitaux (De MORSIER et GAUTHIER (136) - De GENNES (124)) font état, chez l'homme adulte, de testicules, souvent cryptorchides, atrophiques, dépourvus de cellules de Leydig, avec raréfaction des tubes séminifères et absence de cellules

germinales. Chez la femme, les ovaires hypoplasiques ne contiennent qu'un très petit nombre de follicules primordiaux. La cause de ce syndrome est inconnue et le caryotype est normal. L'hypothèse "d'un blocage de la réceptivité gonadique aux gonadotrophines résultant d'une atrophie génétique du rhinencéphale" émise par De GENNES (124) n'a pas été vérifiée par les études hormonales ultérieures. Il s'agit, en effet, d'une atteinte exclusive de la fonction gonadotrope hypothalamo-hypophysaire comme en témoignent les taux effondrés des stimulines F.S.H. et L.H. plasmatiques. De MORSIER et GAUTHIER (136) avaient déjà signalé dans leurs rapports autopsiques "un manque de développement de l'hypothalamus" alors que les hypophyses étaient "anatomiquement normales". De plus, la réceptivité périphérique paraît normale puisque l'administration de gonadotrophines chorioniques, surtout en association avec des gonadotrophines de femmes ménopausées (H.M.G.) ainsi que celle d'hormones sexuelles, est efficace, entraînant non seulement un développement des caractères sexuels secondaires, mais aussi une réponse histologique et hormonale satisfaisante des gonades. Une grossesse a même été obtenue dans trois cas (PHILBERT et AGULHON (144) - MAUVAIS-JARVIS et BERCOVICI (135)). Il convient cependant de rester prudent dans l'interprétation de cette "efficacité thérapeutique" et du potentiel de développement sexuel de ces malades qui varie sans doute considérablement en fonction de la gravité des malformations. Les sujets arrivant à l'âge adulte et traités pour impubérisme sont, par définition, vivants, l'état de leur bulbes olfactifs n'a donc pas été vérifié anatomiquement !

L'arhinencéphalie antérieure (agénésie des nerfs et des bulbes olfactifs et/ou du corps calleux) est retrouvée dans 75 pour cent des cas de trisomie 13 par WARKANY (151) et GENOIS (66). Elle est plus rare dans la trisomie 18. Une relation entre l'arhinencéphalie et les anomalies gonadiques de la trisomie 13 est difficile à établir car le cerveau et les gonades ne sont mentionnés ensemble que dans dix-sept observations de la littérature. En y joignant nos cas personnels, les anomalies gonadiques sont associées à une agénésie des bulbes ou des nerfs olfactifs,

treize fois sur dix-huit (HSU (71) - cas 7 de SNODGRASS (93) - cas 1 et 3 de MOTTET (81) - MARSCH (79) - S.E. et M.F. de TAYLOR (44) - TOEWS (97) - cas personnels I3, I4, I5, I6, I9). Cependant dans le cas 5 de SMITH (92) et notre cas I8, il existe des anomalies ovariennes avec cerveau normal. A l'opposé, les ovaires sont normaux dans trois observations de trisomie I3 avec arhinencéphalie (DIEBOLD (62) - cas 4 de SNODGRASS (93) - WILLARD (101)).

De nombreux travaux expérimentaux mettent en évidence l'action du système nerveux central cortical et sous-cortical sur le développement et le fonctionnement des gonades (FRANCK (123) - PEPPLER (143) - WHITTEN (152) - TERASAWA (148)). Mais les résultats expérimentaux parfois discordants, l'absence de données sur les effets de la bulbectomie chez le fœtus et les discordances cliniques, ne permettent pas actuellement de conclure que les anomalies gonadiques de la trisomie I3 sont secondaires à l'arhinencéphalie .

III - Les anomalies thymiques

La constatation d'hypoplasies ou d'aplasies thymiques associées à des anomalies ovariennes dans certaines trisomies et dans l'ataxie télangiectasie nous amène à discuter le rôle pathogénique possible du thymus . L' ataxie télangiectasie associe une ataxie cérébelleuse et des mouvements anormaux, des télangiectasies conjonctivales et cutanées, un déficit immunitaire avec hypoplasie thymique et lymphoïde, diminution des lymphocytes B et diminution ou absence d'immunoglobulines A sériques et sécrétoires . L'apparition des troubles est progressive, mais le déficit immunitaire est constant, dès la naissance, bien que souvent asymptomatique au début de la vie. Une hypoplasie ovarienne avec raréfaction folliculaire, une immaturité sexuelle peuvent s'y rencontrer (BODER (119) - BOWDEN (120) - MILLER (135)). MILLER et CHATTEN (135) émettent l'hypothèse d'une gêne à la migration des cellules germinales par des lésions mésenchymateuses. Les travaux expérimentaux de thymectomie néo-natale

chez la souris (NISHIZUKA (I38)) et l'existence d'une raréfaction des cellules germinales ovariennes associées à l'absence congénitale de thymus dans les souches de souris "NUDE " (RUITTENBERG (I45)) mettent en évidence le rôle possible du thymus dans le développement ovarien, et WEINSTEIN (I56) évoque une influence du thymus sur le système endocrinien par l'intermédiaire d'une action métabolique sur l'hypothalamus à la période périnatale, où le cerveau serait particulièrement sensible aux effets des stéroïdes .

Cette hypothèse pourrait être discutée dans les trisomies où une hypoplasie, voire une aplasie thymique est parfois notée . NISHI (3I) relève huit hypoplasies thymiques sur cinquante-deux autopsies de trisomie I8 dans la littérature japonaise . Vingt et une observations de la littérature mentionnent à la fois ovaire et thymus. Cependant, aucune relation constante n'est observée entre les anomalies thymiques et ovariennes. Dans nos cas personnels, aucune anomalie thymique histologique n'est retrouvée, alors que les ovaires sont tous anormaux . De plus, les études les plus récentes mettent en lumière la possibilité de mécanismes pathogéniques différents dans les situations que nous venons d'évoquer. L'influence du thymus paraît bien probable chez la souris athymique "NUDE" et peut-être dans le syndrome de DI GEORGE (absence de thymus et de parathyroïde), mais l'atteinte n'est alors qu'ovarienne.

Dans l'ataxie télangiectasie, ZADIK (I54), à propos de cinq cas (deux garçons et trois filles) a vraisemblablement fait la preuve que la lésion gonadique était primitive : taux de base élevés de F.S.H. et augmentation de la réponse au test au L.H. - R.H. ; L.H. n'est augmentée que dans trois cas sur cinq, probablement par atteinte inhomogène des différentes lignées cellulaires gonadiques, comme cela avait déjà été noté par MILLER (I35) dans ses observations histologiques .

A notre connaissance, la réceptivité périphérique aux hormones sexuelles n'a pas encore été étudiée. Ces dernières constatations

sont très intéressantes pour notre propos car on sait actuellement la fréquence des anomalies autosomiques retrouvées dans l'ataxie télangiectasie : OXFORD (142) a constaté dans sept cas, une augmentation de fréquence des anomalies de réarrangement, prédominant sur les chromosomes du groupe D et de GROUCHY (127) mentionne les chromosomes 7 et 14 comme particulièrement souvent atteints. Cette hypothèse génétique nous paraîtrait la plus satisfaisante pour expliquer les anomalies génitales des trisomies 13 et 18.

C - LES ARGUMENTS POUVANT FAIRE RATTACHER DIRECTEMENT LES ANOMALIES GENITALES A L'ABERRATION AUTOSOMIQUE

Généralement, on accorde aux seuls gonosomes X et Y, la responsabilité de la différenciation sexuelle de la gonade dans l'espèce humaine. Cependant, l'hypothèse de gènes sexuels autosomiques a été soulevée par De LA CHAPELLE (131) et HAMERTON (128), à propos des hommes 46 XX (mais la découverte chez ces sujets d'un antigène H Y repose le problème d'un gène transloqué) et par YU (64) dans la trisomie 13. L'existence de gènes sexuels autosomiques a été démontrée chez la drosophile par BEDICHEK - PIPKIN (116) et chez la chèvre et le porc par HAMERTON (128). Cela est en accord avec la conception d' OHNO (141) selon laquelle, au cours de l'évolution des vertébrés, les gonosomes hétéromorphes, porteurs des gènes sexuels, se sont individualisés à partir d'une paire de chromosomes homomorphes identiques aux autosomes. De même, la connaissance des mœurs des anguilles a permis de déterminer que, chez ces poissons primitifs, la différenciation sexuelle paraissait induite par le milieu extérieur : les sujets restant en eau de mer deviennent des mâles ; ceux remontant les rivières deviennent des femelles.

Plus précisément, les doubles trisomies autosomiques 18 et 13 et gonosomiques XXX ou XXY chez le même sujet soulèvent la possibilité d'un effet interchromosomique entre gonosomes et autosomes (LEJEUNE (107)). La fréquence de la double trisomie 48 XXX, 18 + ou 48 XXY, 18 + évaluée dans une population de trisomie 18 à 3,5 pour cent des filles et 10 pour cent des garçons

par TAYLOR (44) est trop élevée pour être due au hasard. Sur onze cas relevés dans la littérature, sept filles (EMBERGER (IO2) - J.M. de UCHIDA (II3) - RICCI (III) - HAAS (IO3) - MADAHAR (IO8) - S.A. de TAYLOR (44) - O.M. de BAYART-GENNEQUIN (5) et quatre garçons (HAYLOCK (IO4) - PFEIFFER (II0) - ZELLEWEGGER (II4) - R.L. de TAYLOR (44)), les gonades ont été examinées cinq fois. Les anomalies histologiques de l'ovaire sont constantes et identiques à celles observées dans la trisomie I8 isolée. Or, dans le syndrome triplo-X isolé, l'ovaire, s'il présente parfois une raréfaction folliculaire, est le plus souvent normal et fertile (JOHNSTON (IO6) - JACOBS (IO5)). La dysgénésie ovarienne semble donc plus liée à la trisomie I8 qu'à la trisomie de l'X. Le testicule n'est décrit que dans le cas de ZELLEWEGGER (II4) comme de structure infantile avec quelques tubes typiques de KLINEFELTER. La double trisomie gonosome - chromosome I3 est exceptionnelle. A notre connaissance, un seul cas a été publié : il s'agit d'un foetus de six à huit semaines, de formule 48 XXY, D + (PERGAMENT (IO9)) dont l'étude anatomique n'est pas mentionnée.

En dehors de cette double aneuploïdie et de la trisomie libre, des lésions gonadiques ont été également décrites dans les anomalies de structure des chromosomes I3, I8 et 4 (LEWANDOWSKI (I32)). Or, nous avons déjà noté que ces trois paires sont, comme les gonosomes, des chromosomes à réplication tardive (GIANNELLI (I25) - MILLER (I34) - YUNIS (I53)) et qu'ils sont en grande partie constitués d'hétérochromatine. HAMERTON écrit " in man, the control of sex determination would seem to be mediated through the heterochromatic X and Y chromosomes and to be affected both by the dose of heterochromatine and interaction between elements on the X and Y chromosomes" (I28) . Il semble donc qu'on puisse évoquer l'existence de gènes sexuels régulateurs sur les chromosomes I3 et I8 agissant sur les gènes sexuels, régulateurs et de structure, portés par les bras courts des gonosomes (HAMERTON (I28) - BOCZKOWSKI (II8)) .

Si séduisante soit-elle, cette conception purement génétique doit cependant être discutée car elle n'est peut-être pas la seule explication et différentes hypothèses pathogéniques peuvent être envisagées dans l'un et l'autre sexe, pour les anomalies des organes génitaux externes et celles des gonades, voire pour l'une et l'autre trisomie, bien que notre tendance soit, au départ, d'être uniciste ! Ainsi, dans le tableau IV, grâce à l'"atlas des maladies chromosomiques" de J. de GROUCHY et C. TURLEAU (I27), nous avons tenté de comparer les anomalies génitales, thymiques et cérébrales de toutes les aberrations autosomiques connues. Il en ressort plusieurs constatations :

- l'étude histologique des gonades est en règle générale absente et seule une hypoplasie testiculaire ou ovarienne est notée macroscopiquement de façon tout-à-fait occasionnelle.
- l'ectopie testiculaire est trouvée dans un très grand nombre de circonstances et aucune association malformative ne nous a évoqué une étiologie plus qu'une autre. L'ectopie testiculaire est également légion dans nombre de syndromes malformatifs, sans anomalie chromosomique connue (SMITH (I47)). Enfin, nous avons vu que la physiologie de la descente des testicules était encore en partie inconnue et que ce phénomène se produisait en fin de grossesse, donc, de toute façon, bien après les mécanismes intervenant dans les autres lésions génitales.
- en ce qui concerne les malformations des organes génitaux externes, nous avons été surpris par leur fréquence. Les anomalies péno-scrotales (micropénis, scrotum hypoplasique, palmatures péno-scrotales) sont mentionnées, avec une fréquence variable, dans treize aberrations autosomiques sur quarante-deux où les organes génitaux sont décrits. Dans les mêmes conditions, les hypospadias sont notés douze fois, mais les deux types d'anomalies ne sont associées que cinq fois. Mais, ce qui nous paraît le plus remarquable, est l'association anomalies péno-scrotales (surtout micropénis) - malformations du système nerveux central (en particulier arhinencéphalie, agénésie du corps calleux). C'est le cas de la trisomie du bras court du chromosome 4 (4 p +) de la trisomie 9, de la trisomie du bras long du chromosome II,

(II q +), de l'ensemble des anomalies connues des chromosomes 13 et 18 et dans la trisomie 22. Tout porte à penser que cette liste est loin d'être close ; en effet, YUNIS (154) décrit un cas de trisomie de la partie distale du bras court du chromosome 3 et fait une revue des huit cas connus dont sept sont des garçons et six ont un micropénis. Trois de ces enfant sont morts mais le cerveau n'a pas été mentionné. Trois fois, le micropénis est associé à une ectopie testiculaire. De même, VERJAAL (150) décrit le premier cas de délétion partielle du bras court du chromosome 3 et note une ectopie testiculaire et une hypoplasie pénoscrotale. Ce garçon est vivant à dix-huit mois. De façon plus globale, cette association anomalies péno-scrotales - malformations cérébrales pourrait s'intégrer dans le contexte plus général des dysraphies de la ligne médiane. En effet, des anomalies de fermeture, type fente palatine, sont volontiers présentes. Ainsi, dans la dysplasie septo-optique qui comporte une hypoplasie optique, une absence de corps calleux et de septum lucidum, et des lésions diencéphaliques avec diabète insipide central, M. DAVID (122) et J.J. BENOIT-GONIN (117) rapportent le cas d'un garçon qui a un micropénis. Une étude endocrinienne très complète a montré une insuffisance surrénale centrale et un déficit en hormone de croissance mais des fonctions thyroïdienne et gonadotrope normales (au moins pour les deux filles de cette série). Les autres observations de la littérature ne donnent pas suffisamment de détails cliniques et biologiques pour être utilisables. Du point de vue embryologique, il est bien établi qu'un défaut dans le développement embryonnaire se situant entre la quatrième et la douzième semaine de la vie intra-utérine et plus particulièrement vers la huitième semaine, peut être responsable d'anomalies optiques et diencéphaliques. Or, nous avons vu que, à la même époque, se formait la gonade indifférenciée et se faisait la migration des cellules germinales primordiales, puis, le début de la différenciation sexuelle .

Il nous a paru également intéressant de rapporter ici, l'expérience faite par VANHEMS et BOUSQUET (149) qui ont administré du I - 4 diméthane sulfonyloxybutane ou MISULBAN à des rates gravides au quinzième jour de grossesse . Cet antimitotique induit sur le foetus une dysgénésie ovarienne très comparable à celle observée dans nos trisomies, surtout dans la trisomie I3, avec ovaires de très petite taille, constitués essentiellement, de cordons cellulaires. Les cellules germinales sont très raréfiées ou absentes. Mais s'il subsiste des follicules, ils semblent subir une maturation normale et répondent aux stimulations gonadotropes, mais les cordons cellulaires persistent. Dans nos observations de trisomies, cette association de cordons cellulaires et de structures évolutives existe également.

La persistance de cordons sexuels et la raréfaction folliculaire pourraient donc s'expliquer par des troubles de l'ontogénèse ou une ontogénèse retardée, mais l'existence de tubes d'aspect testiculaire dans la trisomie I8 font émettre l'hypothèse de la localisation de gènes régulateurs masculinisants sur le chromosome I8 .

Toute cette longue discussion ne prétend nullement apporter la solution du problème pathogénique des anomalies génitales des trisomies I3 et I8. Une meilleure connaissance de l'endocrinologie de ces aberrations chromosomiques permettra de préciser la fonction gonadotrope hypothalamo-hypophysaire et la réceptivité périphérique aux hormones sexuelles. Enfin, l'étude systématique des gonades dans les trisomies libres et dans les anomalies de structure des chromosomes I3 et I8 confirmera peut-être l'hypothèse génétique et permettra peut-être de localiser avec précision les gènes sexuels sur ces autosomes comme le laissent entrevoir les travaux de NIEBUHR et OTTOSEN (137). La seule certitude que nous ayons, c'est qu'il existe très certainement, dans de très nombreuses anomalies autosomiques, des malformations génitales restant encore à décrire ou à préciser, compliquant ainsi considérablement cette discussion pathogénique !

C O N C L U S I O N S

Nous décrivons à partir de vingt observations personnelles, (douze trisomies I8 et huit trisomies I3), issues des services des Professeurs M. BETHENOD et R. GILLY, de LYON, les anomalies du tractus génital constatées dans ces deux types d'aberration chromosomique, en nous attachant plus particulièrement à l'aspect histologique des ovaires qui est le plus constant et le plus caractéristique. En effet, dans ces deux types de trisomie, nous retrouvons toujours, une raréfaction folliculaire et des cordons sexuels exubérants ou anormalement persistants. La raréfaction, majeure dans la trisomie I3, est souvent plus modérée dans la trisomie I8 où elle s'associe à des différenciations tubulaires donnant au maximum, un aspect d'ovotestis dans l'un de nos cas. Chez les garçons, les modifications histologiques sont discrètes et peu spécifiques. L'ectopie testiculaire est habituelle dans les deux sortes de trisomie. Les anomalies des organes génitaux externes paraissent, au contraire, l'apanage de la trisomie I3.

Une revue de trois-cent-trente-cinq cas de la littérature, centrée sur la description des organes génitaux, nous a permis, malgré la rareté des observations détaillées (en particulier histologiques), de confirmer nos constatations. La fréquence des anomalies histologiques nous paraît, cependant, beaucoup plus importante que ne le laisserait supposer la littérature.

Enfin, sous l'angle pathogénique, nous pouvons éliminer vraisemblablement, l'hypothèse d'anomalies génitales secondaires à d'autres malformations, en particulier endocriniennes, cérébrales ou thymiques. Par contre, il semble que l'on puisse évoquer un mécanisme direct liant l'anomalie autosomique aux malformations génitales faisant ainsi discuter un effet interchromosomique entre autosomes et gonosomes ou l'existence de gènes sexuels autosomiques, autrement dit, d'une action des autosomes sur la différenciation sexuelle.

Cette discussion pathogénique ne peut être, actuellement, qu'une ébauche. L'étude de la fonction hypothalamo-hypophysaire gonadotrophique et de la réceptivité tissulaire aux différentes hormones sexuelles pourrait être l'étape suivante.

Vu, le Doyen de l'U.E.R. GRANGE BLANCHE

Professeur B. SALLE

Le Président de l'Université
Claude Bernard

Professeur D. GERMAIN

Président de la thèse

Professeur J.M. ROBERT

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Lyon, le 28 MAI 1979

B I B L I O G R A P H I E

TRISOMIE 18

- I - ALEXIOU D. - CHRISOSTOMIDOU O. - VLACHOS L. - DELIGEORGIS D.
Trisomy 18 with ovarian dysgenesis.
Acta Paediat. Scand. - 1971, 60, 93-97.
- 2 - ALPERT L.I. - STRAUSS L. - HIRSCHHORN K.
Neonatal hepatitis and biliary atresia associated with trisomy 17-18 syndrome.
New England J. Med. - 1969, 280, 16-20.
- 3 - BARGMAN G.J. - MUSELES M.
18 trisomy syndrome in a girl of 8.
Lancet. - 1970, 17, 143.
- 4 - BARTOLOZZI G. - CALANDI C. - MARIANELLI L. - GIANELLI F.
La trisomia 17-18. Descrizione di un caso e rassegna della letteratura.
Minerva Pediat. - 1965, 17, 481-492.
- 5 - BAYART-GENNEQUIN F.
La trisomie 18, à propos de 11 observations.
Thèse Médecine LILLE, 1969.
- 6 - BOCQUET L.
Pathologie comparée des trisomies D et E.
Union Méd. Canada - 1968, 97, 907-923.
- 7 - BOESWILLWALD M. - MENKES P. - BERGER R.
Un cas de trisomie 18.
Bull. Féd. Gynéc. Obstét. Franç. - 1967, 19, 19-26.
- 8 - BOFINGER M.K. - DIGNAN P. st. J. - SCHMIDT R.E. - WARKANY J.
Reduction malformations and chromosome anomalies.
Amer. J. Dis. Child. - 1973, 125, 135-143.
- 9 - BUTLER L.J. - SNODGRASS G. J. A. I. - FRANCE N. E. - SINCLAIR L. - RUSSELL A. E.
(16-18) trisomy syndrome : analysis of 13 cases.
Arch. Dis. Child. - 1965, 40, 600-611.
- 10 - CASTILLO J.A. - ARIZA S. - TORO J. - CANADAS M. - ATIENZA A. - LEMA T.
Aspects cardiologiques du syndrome d'EDWARDS
Pédiat. - 1978, 32, 277-286.
- 11 - CAVANI M. - d'ARNELIS R.
Mosaic trisomy 18 and thymic dysplasia
Minerva Pediat. - 1977, 29, 23, 1471-1478.

- I2 - CHRISOSTOMIDOU O.M. - CASCARIS E. - ALEXIOU D.
BARTSOCAS C.S.
Trisomie 18 en Grèce.
Acta Paediat. Scand. - 1971, 60, 591-593.
- I3 - DROPSY G. - LEFAUCHER C. - BOCHET J. - PENNAFORTE F.
Malformations multiples par trisomie 18.
Ann. Méd. Reims - 1965, 2, 269-272.
- I4 - EDWARDS J.H. - HARNDEN D.G. - CAMERON A.H. - MARY CROSSE V.
WOLFF O.
A new trisomic syndrome.
Lancet. - 1960, I, 787-790.
- I5 - EMANUEL I. - SHIH-WEN HUANG - WEN-TSUO CHIANG
CHIEN-PEN YANG.
Trisomy 18 syndrome in chinese infants : clinical findings
and incidence.
J. Med. Genet. - 1970, 7, 138-141.
- I6 - FLUGE G. - MYKING A. - AARSKOG D.
Male pseudohermaphroditism in a patient with E-trisomy
syndrome.
Acta Paediat. Scand. - 1973, 62, 440-444.
- I7 - GILGENKRANTZ S. - SAPELIER J. - THIRIET M. - KAHN C.
PIERSON M.
A propos de la trisomie 18 : étude de 4 observations.
Ann. Génét. - 1967, 10, 32-38.
- I8 - GILLY J. - TROUILLAS J.
Les anomalies génitales dans les trisomies 13 et 18.
LYON Méd. - 1978, 240, 15 - 141-149.
- I9 - GORDON G. - SUTHERLAND G.R. - BAULD R. - BAIN A.D.
The antenatal diagnosis of trisomy 18.
Clin. genet. - 1974, 5, 110-112.
- 20 - GOTTLIEB M.I. - HIRSCHHORN K. - COOPER H.L. - LUSSKIN N.
MOLOSHOK R.E. - HODES H.L.
Trisomy 17 syndrome : report of 3 cases and review of the
litterature.
Amer. J. Med. - 1962, 33, 763-773.
- 21 - HECHT F. - BRYANT J.S. - MOTULSKY A.G.
The n° 17-18 (E) trisomy syndrome.
J. Pediat. - 1963, 63, 605-621.
- 22 - HOOK E.B. - LEHRKE R. - ROESNER A. - YUNIS J.J.
Trisomy 18 in a 15-year-old female.
Lancet. - 1965, 2, 910-911.

- 23 - KENNEDY J.F. - FREEMAN M.G. - BENIRSCHKE K.
Ovarian dysgenesis and chromosome abnormalities.
Obst. and gynecol. - 1977, 50, I, 13-20.
- 24 - KOENIG E. - LUBS H.A. - BRANDT I.K.
The relationship between congenital anomalies and autosomal chromosome abnormalities.
Yale J. Biol. Med. - 1962, 35, 189-205.
- 25 - LAFOURCADE J. - LEJEUNE J. - BERGER R. - RETHORE M.O. - ARCHAMBAULT L.
La trisomie 18. Cinq observations nouvelles. Revue de la littérature.
Ann. Pédiat. - 1965, 41, 24-35.
- 26 - LEJEUNE J. - DELTHIL P. - BERGER R.
Sur un cas de trisomie 17.
Arch. Franç. Pédiat. - 1963, 20, 737-740.
- 27 - LEVKOFF A.H. - MATHER G.B. - EISENSTEIN R.P.
A case of trisomy 16-18 syndrome. Speculation on pathogenesis of chromosome induced malformations.
Amer. J. Dis. Child. - 1964, 107, 300-303.
- 28 - LEWIS A.J.
The pathology of 18 trisomy.
J. Pediat. - 1964, 65, 92-101.
- 29 - MARSCH W.W. - GROPP A. - ROTTHAUME H.W.
Chromosomenanomalien bei missbildungssyndromen (Sog D und E-trisomie syndrom).
Virchow Arch. Path. Anat. - 1964, 338, III-129.
- 30 - NIGRO N. - FRANCESCHINI P. - VOLANTE G.
La sindrome malformativa da trisomia dei cromosoma 18.
Minerva Pediat. - 1964, 16, 471-478.
- 31 - NISHI Y. - TANABE K. - TAKEDA M. - FUJII Y. - SAWANO K. - KOBAYASHI Y. - USUI T.
18 trisomy syndrome.
Annales Paediatrici Japonici - 1975, 21, 3-4, 30-39.
- 32 - PAERREGAARD P. - MIKKELSEN M. - FROLAND A.
Trisomy 17-18. Report of two cases.
Acta. Path. Microbiol. Scand. - 1966, 67, 479.
- 33 - PASSARGE E. - TRUE Ch.W. - SUEOKA W.T. - BAUMGARTNER N. - KEER K.R.
Malformations of the central nervous system in Trisomy 18 syndrome.
J. Pediat. - 1966, 69, 5, 771-778.

- 34 - REBOA E. - MONTEVERDE R. - VIANELLO M.G.
Trisomia 18.
Minerva Pediat. - 1967, 19, 1585-1588.
- 35 - ROGET J. - LAGIER A. - JOBERT J.
Trisomie 18. Deux nouvelles observations.
GRENOBLE Méd. Chir. - 1967, , 17-25.
- 36 - SCHEPENS G.
La trisomie 18.
Acta Paediat. Belg. - 1967, 21, 71-90.
- 37 - SCHINZEL A. - SCHMID W.
Trisomie 18. Bericht über 15 neue Fälle unter spezieller Berücksichtigung von Schwangerschaftsklinischen verlauf und autoptischen befund.
Helv. Paediat. Acta. - 1971, 26, 673-685.
- 38 - SIMON J.G.
La trisomie 18, revue de la littérature à l'occasion d'un cas.
Thèse Méd. PARIS 1966, n° 430.
- 39 - SMITH D.W. - PATAU K. - THERMAN E. - INHORN S.L.
A new autosomal trisomy syndrome : multiple congenital anomalies caused by an extra chromosome.
J. Pediat. - 1960, 57, 338-345.
- 40 - SMITH D.W. - PATAU K. - THERMAN E. - INHORN S.L.
The 18 trisomy syndrome.
J. Pediat. - 1962, 60, 513-527.
- 41 - STOLL C. - LEVY J.M. - TERRADE E.
Les survies prolongées dans la trisomie 18.
Ann. Pediat. - 1974, 21, 185-190.
- 42 - STERN L.M. - MURCH A.R.
Pseudohermaphroditism with clinical features of trisomy 18 in an infant trisomic for parts of chromosomes 16 and 18: 47, XY, der (18), t (16 ; 18) (p 12 ; q 11).
Mat. J. Med. Genet. - 1975, 12, 305.
- 43 - SURANA R.B. - BAIN H.W. - CONEN P.E.
18 trisomy in 15-year-old girl.
Amer. J. Dis. Child. - 1972, 123, 75-77.
- 44 - TAYLOR A.I.
Autosomal trisomy syndrome : a detailed study of 27 cases of Edwards's syndrome and 27 cases of Patau's syndrome.
J. Med. Genet. - 1968, 5, 227-252.

- 45 - TOWNES P.L. - KREUTNER K.A. - KREUTNER A. - MANNING J.
Observations on the pathology of the trisomy I7-I8 syndrome.
J. Pediat. - 1963, 62, 703-709.
- 46 - UCHIDA I.A. - BOWMAN J.M. - WANG H.C.
The I8 trisomy syndrome.
New England J. Med. - 1962, 266, 1198-1201.
- 47 - VOORHESS M.L. - VAHARU T. - GARDNER L.I.
Trisomy I6-I8 syndrome.
Lancet. - 1962, 2, 992.
- 48 - WAGSHAL-IVES R. - BERMAN S.L.
I7-I8 trisomy syndrome.
Hum. Chromos. Newsl. - 1964, 11, 12-16.
- 49 - WEBER F.M. - SPARKES R.S.
Trisomy E (I8) syndrome, clinical spectrum in 12 new cases, including auto-radiography in four.
J. Med. Genet. - 1970, 7, 363-366.
- 50 - WEBER W.W. - MAMUNES P. - DAY R. - MILLER Ph.
Trisomy I7-I8 (E) : studies in longterm survival with report of 2 autopsied cases.
Pediatrics. - 1964, 34, 533-541.
- 51 - WESTERMANN VIMERCATI P. - BUITONI P. - SCHWARZ PIRIA C.
Un caso di trisomia I8.
Minerva Ped. - 1971, 23, 618-622.
- 52 - ZELLWEGER H. - HUFF D.S. - ABBO G.
Phocomelia and trisomy E.
Acta Genet. (ROMA) - 1965, 14, 164-173.

TRISOMIE I3

- 53 - BLANCK C. - JALLING B. - LINDSTEIN J. - ZETTERQVIST P.
Trisomy I3-I5. Report of a case with clinical, cytogenetic and pathologic findings.
Acta Path. Microbiol. Scand. - 1964, 60, 36-46.
- 54 - BLUM N. - GROUCHY J. De - ALISON F.
Deux cas de trisomie I3 avec persistance d'hémoglobine embryonnaire Gowers 2.
Ann. Genet. - 1967, 10, 138-140.
- 55 - BUFFONI L. - MONTEVERDE R. - REBOA E.
Trisomia I3-I5 con arrinencefalia : descrizione di un caso.
Minerva Pediat. - 1967, 19, 2146.

- 56 - BUHLER E. Von. - BODIS I. - ROSSIER R. - STALDER G.
Trisomie I3-I5 mit cebocephalie.
Ann. Paediat. - Basel, 1962, I99, 198-205.
- 57 - BUTLER L.J. - REISS H.E. - FRANCE N.E. - BRIDDON S.
Antenatal diagnosis of Patau's syndrome (trisomy I3) including a detailed pathological study of the fetus .
J. Med. Genet. - 1973, 10, 367-371.
- 58 - CABANNE F. - MICHIELS R. - DUSSERRE P. - BASTIEN H. JUSTRABO E.
Trisomie I3 et lésions des gros vaisseaux de la base du coeur.
Ann. Anat. Path. - 1967, 12, 311-324.
- 59 - CAMPBELL J.B.
Abnormal siblings in patients with trisomy I3-I5 and I6-I8.
Mil. Méd. - 1969, 134, 513-515.
- 60 - CONEN P.E. - PHILLIPS K.G. - MAUNTNER L.S.
Multiple developmental anomalies and trisomy of a I3-I5 group chromosome (D syndrome).
Canad. Med. Ass. J. - 1962, 87, 709-712.
- 61 - CONEN P.E. - ERKMAN B. - METAXOTOU C.
The "D" syndrome. Report of four trisomic and one D/D translocation case.
Amer. J. Dis. Child. - 1966, III, 236-247.
- 62 - DIEBOLD J. - BOUE J.G. - FAYOT-PETITMAIRE M. REYNES M. - BEGUE R.
Trisomie I3-I5. Etude anatomopathologique d'une forme rare avec ethmocéphalie.
Arch. Anat. Path. - 1967, 15, 277-287.
- 63 - ERKMAN B. - BASRUR V.R. - CONEN P.E.
D/D translocation D syndrome : report of 3 cases.
J. Pediat. - 1965, 67, 270-282.
- 64 - FU-CHI YU. - GUTMAN L.T. - SHIH-WEN HUANG. - FRESCH J.W. EMANUEL I.
Trisomy I3 syndrome in chinese infants. Clinical findings and incidence.
J. Med. Genet. - 1970, 7, 132-137.
- 65 - GAUDIER B. - PONTE C. - WALBAUM R. - LEDUC M. DESBONNETS P. - RYCKEWAERT P. - DELATTRE B.
Une nouvelle observation de trisomie I3.
Pédiat. - 1968, 21, 215-226.

66 - GENOIS C.

La trisomie I3.
Thèse Méd. LILLE, 1968.

67 - GINSBERG J. - PERRIN E.V.D.

Ocular manifestations of I3-I5 trisomy. Report of a case with clinical, cytogenetic and pathological findings.
Arch. Ophtal. - 1965, 74, 487-495.

68 - GUSTAVSON K.H. - JOHANSSON S.G.O. - WRANNE L.

Immunoglobulins in I3-I5 trisomy syndrome due to a translocation.
Acta Paediat. Scand. - 1968, 57, 436-440.

69 - HEMET J. - LAMACHERE D. - FORTHOMME J. - ENSEL J.

Trisomie I3 par aberration de structure.
Ann. Anat. Path. - 1967, I2, I, 101-104.

70 - HOEPNER J. - YANOFF M.

Ocular anomalies in trisomy I3-I5 : an analysis of I3 eyes with two new findings.
Amer. J. Ophtalmol. - 1972, 74, 729-737.

71 - HSU L.Y. - STRAUSS L. - HIRSCHHORN K.

Chromosome abnormality in offspring of L.S.D. user : D trisomy with D/D translocation.
J. Amer. Med. Ass. - 1970, 211, 987-990.

72 - IKEDA T. - SHIMADA K. - OKAMOTO N. - KADATANI T.

Two autopsy cases of D_I trisomy syndrome.
Cong. Anom. Japon. - 1972, I2, 21-33.

73 - JONGBLOET P. - WINKEL H. - ADRIAESSENS K. Van.
HOOFT C.

Sporadic D_I trisomy with translocation D/D.
Helv. Paediat. Acta. - 1964, I9, 121-125.

74 - KAHN C.

Les trisomies I3-I5 et I6-I8.
Thèse Méd. NANCY - 1964, n° 50.

75 - LAFOURCADE J. - BOCQUET L. - CRUVEILHER J. - SARAUX H.
BERGER R. - LEJEUNE J. - HUET De BAROCHEZ Y. - TURPIN R.

Aberrations chromosomiques et maladies humaines : contribution à l'étude anatomique de la trisomie I3.
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris. - 1964, II4, 383-399.

76 - LAURENCE K.M. - GREGORY P.J. - SHARP F.

Prenatal detection of D trisomy.
J. Med. Genet. - 1974, 2, 398-400.

- 77 - MARDEN P.M. - YUNIS J.J.
Trisomy D_I in a 10-year-old girl. Normal neutrophils and fetal hemoglobin.
Amer. J. Dis. Child. - 1967, 114, 662-664.
- 78 - MARIN-PADILLA M. - HOEFNAGEL D. - BENIRSCHKE K.
Anatomic and histopathologic study of 2 cases of D_I (I3-I5) trisomy.
Cytogenetics. - 1964, 3, 258-284.
- 79 - MARSCH W. - GROPP A. - ROTTHAUWE H.W.
Chromosomenanomalien bei Missbildungssyndromen (sog. D und E trisomie syndrom).
Virchow's Arch. Path. Anat. - 1964, 338, III-I29.
- 80 - MORAINÉ C. - LAUGIER J. - GRENIER B. - DESBUQUOIS G.
Trisomie I3.
Ann. Péd. - 1972, 19, I2I-I37.
- 81 - MOTTET N.K. - JENSEN H.
The anomalous embryonic development associated with trisomy I3-I5.
Amer. J. Clin. Path. - 1965, 43, 334-347.
- 82 - NEIMANN N. - PIERSON M. - GILGENKRANTZ S. OLIVE D. - KAHN C.
La trisomie I3-I5.
Arch. Franç. Pédiat. - 1964, 21, 66I-686.
- 83 - NEVIN N.C. - DODGE J.A. - ALLEN I.V.
Two cases of trisomy D associated with adrenal tumours.
J. Med. Genet. - 1972, 9, II9-I22.
- 84 - NORTHCUTT R.C.
Multiple congenital anomalies in a negro infant with I3-I5 trisomy.
Southern Med. J. - 1962, 55, 385-389.
- 85 - PATAU K. - SMITH D.W. - THERMAN E. - INHORN S.I. WAGNER H.P.
Multiple congenital anomalies caused by an extra-autosome.
Lancet. - 1960, I, 790-793.
- 86 - PRISE-DAVIES J. - DEWHURST C.J.
The development of the ovary and uterus in the fetus newborn and infant; a morphological and enzyme histochemical study.
J. Pathol. - 1971, 103, 5-25.

- 87 - ROCH L.M. - PETRUCCI J.C. - BARBER A.N.
Studies on the development of the eye in the I3-I5 trisomy syndrome.
Amer. J. Ophtalm. - 1965, 60, 1067-1074.
- 88 - ROSENFIELDS R.L. - BREIBART S. - ISAACS H. - KLEVIT H.D. - MELLMAN W.J.
Trisomy of chromosomes I3-I5 and I7-I8 : its association with infantile arteriosclerosis.
Amer. J. Med. Sci. - 1962, 244, 763-779.
- 89 - SABATINI R. - VAILLAUD J.C. - DUTRUGE J. - LAURENT C. - SARROUY Ch.
Un signe d'orientation dans le diagnostic de trisomie I3. L'aplasie cutanée du vertex.
Ann. Pediat. - 1966, 13, 436-440.
- 90 - SCHÄRER K. Von - HAUSCHTECK E. - MUHLETHALER J.P.
Trisomie Syndrome D.
Helv. Med. Acta. - 1962, 29, 423-424.
- 91 - SENECAI J. - BOGUAIS M.T. - LE MAREC B. - ARDOUIN M. - FERRAND B. - LEFRANC J.
A propos de la trisomie I3.
Ann. Pédiat. - 1968, 45, 739-747.
- 92 - SMITH D.W. - PATAU K. - THERMAN E. - INHORN S.L. - DE MARS R.I.
The D_I trisomy syndrome.
J. Pediat. - 1963, 62, 326-341.
- 93 - SNODGRASS G.J.A.I. - BUTLER L.J. - FRANCE N.E. - CROME L. - RUSSELL A.
The "D" (I3-I5) trisomy syndrome : an analysis of 7 examples.
Arch. Dis. Childh. - 1966, 41, 250-261.
- 94 - STOLL C. - WILLARD D. - DEMAY M. - WEITZENBLUM S.
Les phénotypes de la trisomie I3.
Pédiatrie - 1973, 28, 265-270.
- 95 - TAYLOR M.B. - JUBERG R.C.
Chromosomal variability in the D_I trisomy syndrome, 3 cases and review of the literature.
Amer. J. Dis. Child. - 1970, 120, 374-381.
- 96 - TELLER W. - PFEIFFER R.A.
Die trisomie D_I (I3-I5) as Ursache multipler abartungen.
Z. Kinderheilk. - 1964, 89, 36-48.

- 97 - TOEWS H.A. - JONES H.H.
Cyclopia in association with D trisomy and gonadal
agenesis.
Amer. J. Obstet. Gynec. - 1968, 102, 53-56.
- 98 - TOWNES P.L. - HART G.K. De - HECHT F. - MANNIN J.A.
Trisomy I3-I5 in a male infant.
J. Pediat. - 1962, 60, 528-532.
- 99 - WALZER S. - GERALD P.S. - BREAU G.
Hematologic changes in the D₁ trisomy syndrome.
Pediatrics. - 1966, 38, 419-429.
- 100 - WESTERMANN P. - MERLO G. - ROSSI M.V. - PETRI C.
La trisomia I3. Descrizione di un caso con malformazioni
rare.
Minerva. Pediat. - 1975, 27, I750-I760.
- 101 - WILLARD D. - SACREZ R. - FRANCFORT J.J. - RUCH J.
OHREINS Fr. - Mme STOEBNER.
Trisomie D et pseudo trisomie D.
Rev. Pediat. - 1967, 2, 247-252.

ARTICLES GENERAUX

- 102 - EMBERGER J.M. - SARRAN R. - BALZING P.
Une observation de double trisomie .
Ann. Genet. - 1971, 14, 501-503.
- 103 - HAAS L. - LEWIS F. J. W.
Double trisomy, trisomy I7-I8 with triple X in a female
infant.
J. Pediat. - 1966, 69, 660-662.
- 104 - HAYLOCK J.
2 cases of I8 trisomy syndrome, one in combination with
an XXY caryotype.
Hum. Chromos. Newsl. - 1963, 9, I5.
- 105 - JACOBS P.A. - BAIKIE A.G. - COURTBROWN W.M. - MAC GREGOR T.N.
MAC LEAN N. - HARNDEN D.G.
Evidence for the existence of the human "super female".
Lancet. - 1959, 2, 423-425.
- 106 - JOHNSTON A.W. - FERGUSON-SMITH M.A. - HANDMARKER S.D.
JONES H.W. - JONES G.S.
The triple X syndrome.
Brit. Med. J. - 1961, 2, I046-I052.
- 107 - LEJEUNE J. - ABONYI D. - BERGER R. - GAUTHIER M.
RETHORE M.O.
Trisomie I8 et syndrôme 47, XXX dans la même fratrie.
Ann. Genet. - 1969, 12, 59-61.

- IO8 - MADAHAR D.P. - DOSIK H. - WEXLER I.
48, XXX, + I8 double trisomie.
J. Med. Genet. - 1974, II, 309-311.
- IO9 - PERGAMENT E. - KADOTANI T.
A new double aneuploid : XXY, D trisomy .
Lancet. - 1965, 2, 695.
- II0 - PFEIFFER R.A. - SCHULTE DU GERCE U.
Untersuchungen zur frage der Handleistein und furchen
bei extremitatennissbildungen.
Z. Menschl. Vererb. Konstitiologie. - 1964, 37, 677.
- III - RICCI N. - CASTOLDI G.L. - BORGATTI L. - ALBERTI R.
Malformazioni congenite multiple associate ad una
doppia anomalia cromosomica : triplo-X e trisomia
I7-I8.
Acta Genet. Med. Gemellog. - 1964, 13, 253-264.
- II2 - TURNER B. - DULK G. M. den. - WATKINS G.
The I7-I8 trisomy and 2I trisomy syndromes in siblings.
J. Pediat. - 1964, 64, 601-604.
- II3 - UCHIDA I.A. - LEWIS A. J. - BOWMAN J.M. - WANG H.C.
A case of double trisomy. Trisomy n° I8 and triplo-X.
J. Pediat. - 1962, 60, 498-502.
- II4 - ZELLWEGER H. - ABBO G.
Double trisomy and double trisomic mosaicism.
Amer. J. Dis. Child. - 1967, 113, 329-337.
- II5 - ABRAHAM J.M. - RUSSELL A.
De Lange syndrome : a study of 9 examples.
Acta Paediat. Scand. - 1968, 57, 339-352.
- II6 - BEDICHEK-PIPKIN S.
Sex balance in Drosophila melanogaster. Aneuploidy of
short regions of chromosome 3 using the triploid method.
Univ. Texas. Public. - 1959, 5914, 69-88.
- II7 - BENOIT-GONIN J.J.
Dysplasie septo-optique avec déficit en A.D.H. et insuf-
fissance surrénale centrale.
Thèse Médecine LYON, 1977.
- II8 - BOCZKOWSKI K.
Sex determination and gonadal differenciation in man.
An unifying concept of normal and abnormal sex develop-
ment.
Clin. Genet. - 1971, 2, 379-386.

II9 - BODER E.

Ataxia telangiectasia : some historic, clinical and pathologic observations. Birth defects : original article Series. - 1975, II, 255-270.

I20 - BOWDEN D.H. - DANIS P.G. - SOMMERS S.C.

Ataxia telangiectasia : case with lesions of ovaries and adenohypophysis.

J. Neuropath. Exp. Neurol. - 1963, 22, 549-554.

I21 - CZIBA J.C. - COSNIER J. - GIROD C. - LAURENT J.L.

Ontogénèse de la sexualité humaine

Ed. S.I.M.E.P. - LYON - 1974.

I22 - DAVID M. - BENOIT-GONIN J.J. - FEIT J.P. - BOURGEOIS J. CHOPARD A. - KOPP N. - JEUNE M.

La dysplasie septo-optique avec déficit en hormone anti-diurétique et insuffisance surrénale centrale.

Nouvelle Presse Méd. - 1978, 7, 37, 3327-3331.

I23 - FRANCK H.

Ablation des bulbes olfactifs chez la lapine impubère. Répercussion sur le tractus génital et le comportement sexuel.

C.R. Soc. Biol. - 1966, I60, 389-391.

I24 - GENNES J.L. De - TURPIN G. - GROUCHY J. De - PIALOUX P.

Etudes clinique, biologique, histologique et génétique du syndrome de De Morsier (hypogonadisme hypogonadotrophique avec anosmie). A propos de 7 observations.

Ann. Endocrin. - 1970, 31, 841-861.

I25 - GIANNELLI F.

Autoradiographic identification of the D (I3-I5) chromosome responsible for D_I trisomic Patau's syndrome.

Nature. - 1965, 208, 669-672.

I26 - GOUMY P. - DALENS B. - MALPUECH G.

Association d'une dysraphie de la ligne médiane et d'une insuffisance anté-hypophysaire congénitale avec micro-pénis et hypoglycémie néo-natale.

Pédiatrie. - 1978, 33, 551-559.

I27 - GROUCHY J. De - TURLEAU C.

Atlas des maladies chromosomiques.

Ed. Expansion Scientifique Française - PARIS - 1977.

I28 - HAMERTON J.L.

Significance of sex chromosome derived heterochromatin in mammals.

Nature. - 1968, 219, 910-914.

- I29 - JOB J.C. - CANLORBE P.
Glandes sexuelles in " endocrinologie pédiatrique et croissance".
FLAMMARION PARIS - 1978, 235-239.
- I30 - JOSSO N. - PICARD J.Y. - TRAN D.
The anti-mullerian hormone
Rec. Prog. Horm. Res. - 1977, 33, 119.
- I31 - LA CHAPELLE A. De.
Nature and origin of males with XX sex chromosomes :
analytic review.
Amer. J. Hum. Genet. - 1972, 24, 71-105.
- I32 - LEWANDOWSKI R.C. - YUNIS J.J.
New chromosomal syndromes.
Amer. J. Dis. Child. - 1975, 129, 515-529.
- I33 - MAUVAIS-JARVIS P. - BERCOVICI J.P.
Virilisation d'un hypogonadisme mâle (syndrome de
De Morsier) par la 5 - alpha - dihydrotestostérone
percutanée (D.H.T.). Etude clinique et biologique.
Presse Médicale - 1971, 79, 16, 711-714.
- I34 - MILLER O.J. - BREG W.R. - WARBURTON D. - MILLER D.A.
CAPOA A. De - CHUTORIAN A.M.
Deleted late-replicating chromosome 4/5 .
Lancet. - 1966, 2, 105.
- I35 - MILLER M.E. - CHATTEN J.
Ovarian changes in Ataxia Telangiectasia.
Acta Paediat. Scand. - 1967, 56, 559-561.
- I36 - MORSIER G. De - GAUTHIER G.
La dysplasie olfacto-génitale (agénésie des lobes ol-
factifs avec absence de développement gonadique à la
puberté).
C. R. Congrès des médecins aliénistes et neurologues.
TOURS 1959 (MASSON, PARIS - 1960) .
- I37 - NIEBUHR E. - OTTOSEN J.
Ring chromosome D (I3) associated with multiple conge-
nital malformations .
Ann. Genet. - 1973, 16, 157-166.
- I38 - NISHIZUKA Y. - SAKATURA T. - TANAKA Y. - KOJIMI A.
Disturbance in female reproductive function in neona-
tally thymectomized mice. In "the development and ma-
turation of the ovary and its functions".
Excerpta Med. Amsterdam. - pp. 171-184, 1973.
Int. Congress series n° 267 .

- I39 - OHNO S.
Major regulatory genes for mammalian sexual development
Cell. - 1976, 7, 315-321.
- I40 - OHNO S.
Chromosomes sexuels et gènes liés au sexe .
PARIS - GAUTIER - VILLARS - 1969.
- I41 - OHNO S.
Sex chromosomes and sex linked genes.
Springer-verlag. - Berlin, Heidelberg, New-York, 1967.
- I42 - OXFORD J.M. - HARNDEN D.G. - PARRINGTON J.M.
DELHANTY J. D. A.
Specific chromosome aberrations in ataxia telangiectasia.
J. Med. Genet. - 1975, 12, 251-262.
- I43 - PEPPLER R.D. - BENNETT M.H. - DUNN J.D.
Compensatory ovulation in blinded rats and/or those
from which the olfactory bulb had been removed.
J. Reprod. Fertil. - 1973, 34, 501-506
- I44 - PHILBERT M. - AGULHON G. - MOREAU L.
A propos d'un cas de dysplasie olfacto-génitale .
Etude de 34 cas publiés.
Ann. Endocrin. - 1971, 32, 777.
- I45 - RUITENBERG E.J. - BERKVENNS J.M.
The morphology of the endocrin system in congenitally
athymic (nude) mice.
J. of Path. - 1977, 121, 225-231.
- I46 - SMITH D.W.
Autosomal abnormalities.
Amer. J. Obstet. Gynec. - 1964, 90, 1055-1077.
- I47 - SMITH D.W.
Types reconnaissables de malformations humaines
MASSON - PARIS , 1974 .
- I48 - TERASAWA E. - KAWAKAMI M.
Effects of limbic forebrain ablation of pituitary gona-
dal function in the female rat.
Endocrinol. Jap. - 1973, 20, 277-289.
- I49 - VANHEMS E. - BOUSQUET J.
Influence du Misulban sur le développement de l'ovaire
de rat .
Ann. Endocrin. - 1971, 32, 753-761.
- I50 - VERJAAL M. - NEF J. De
A Patient with a partial deletion of the short arm of
chromosome 3.
Amer. J. Dis. Child. - 1978, 132, 43-45.

- I51 - WARKANY J. - PASSARGE E. - SMITH L.B.
Congenital malformations in autosomal trisomy syndromes.
Amer. J. Dis. Chil. - 1966, 112, 502-517.
- I52 - WHITTEN W.K.
The effect of removal of the olfactory bulbs on the gonads of mice.
J. Endocrinol. - 1956, 14, 160-163.
- I53 - YUNIS J.J. - HOOK E.B. - MAYER M.
Desoxyribose nucleic-acid replication pattern of trisomy 18.
Lancet. - 1964, 2, 286-287.
- I54 - YUNIS J.J.
Trisomy for the distal end of the short arm of chromosome 3.
Amer. J. Dis. Child. - 1978, 132, 30-33.
- I55 - ZADIK Z. - LEVIN S. - PRAGER-LEWIN R. - LARON Z.
Gonadal dysfunction in patients with Ataxia telangiectasia
Acta Paediat. Scand. - 1978, 67, 477-479.
- I56 - WEINSTEIN Y.
Impairment of the hypothalamo-pituitary-ovarian axis of the athymic "nude" mouse.
Mech. Ageing Dev. - 1978, 8, 63-68.

T A B L E D E S M A T I E R E S

INTRODUCTION	p I
MATERIEL ET METHODES.....	p 4
RAPPELS SUR LA DIFFERENCIATION SEXUELLE ET SUR SES DIFFERENTS DETERMINISMES.....	p 7
A - Les étapes de la différenciation sexuelle	
I - le stade indifférencié	
a) formation de la gonade indifférenciée	
b) formation des voies génitales indifférenciées	
c) formation des ébauches des organes génitaux externes	
II - la différenciation masculine	
III - la différenciation féminine	
B - Le conditionnement de la différenciation sexuelle	
I - le conditionnement de la différenciation gonadique	
II - le conditionnement de la différenciation des conduits génitaux internes	
III - le conditionnement des organes génitaux externes	
OBSERVATIONS	p I9
- Trisomie I8	
- Trisomie I3	
RESULTATS	p 85
A - Les organes génitaux	
I - la trisomie I8	
a) chez les filles	
b) chez les garçons	

II - la trisomie I3

- a) chez les filles
- b) chez les garçons

B - Les glandes endocrines et le système nerveux central

- I - les glandes endocrines
- II - le système nerveux central

ETUDE COMPARATIVE DES OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

ET DE NOS CAS PERSONNELS p 91

A - Etude analytique

I - la trisomie I8

- a) chez la fille
- b) chez le garçon

II - la trisomie I3

- a) chez la fille
- b) chez le garçon

B - Etude synthétique

DISCUSSION PATHOGENIQUE DES ANOMALIES GENITALES DANS

LES TRISOMIES I3 ET I8 p 102

A - Spécificité des anomalies génitales

B - Les anomalies génitales sont-elles secondaires à d'autres malformations ?

- I - les malformations endocriniennes
- II - les anomalies du système nerveux central
- III - les anomalies thymiques .

C - Les arguments pouvant faire rattacher directement les anomalies génitales à l'aberration autosomique .

CONCLUSIONS p 115

BIBLIOGRAPHIE p 117

TABLE DES MATIERES p 133

